DERRIÈRE LA RECHERCHE,

IL Y A DES GENS.

Centre INRS – Institut Armand-Frappier
Rapport annuel 2009-2010

INRS
Université d'avant-garde

4 LE MOT DU DIRECTEUR

6 LISTE DES PROFESSEURS

8 LES AXES DE RECHERCHE
8 Axe : Maladies infectieuses, immunité, cancer et épidémiologie
22 Axe : Toxicologie environnementale et pharmacochimie
32 Axe : Biotechnologies environnementales

42 LES CHAIRES DE RECHERCHE

44 CALENDRIER DES CONFÉRENCES ARMAND-FRAPPIER

48 NOS PROGRAMMES D'ÉTUDES
49 Liste des diplômés

54 LES SERVICES TECHNIQUES OFFERTS PAR LE CENTRE INRS–INSTITUT ARMAND-FRAPPIER

« LE CENTRE INRS–INSTITUT ARMAND-FRAPPIER PILOTE ET MET EN ŒUVRE DE NOMBREUSES INITIATIVES AUX RETOMBÉES IMPORTANTES »

Alain Fournier, Ph.D.
Directeur du Centre
INRS–Institut Armand-Frappier

LE MOT
DU DIRECTEUR

Nous sommes fiers de vous présenter le Rapport d'activités 2009-2010 du Centre de recherche INRS – Institut Armand-Frappier. Ce Centre, qui assume la responsabilité du développement du secteur « Santé » de l'Institut national de la recherche scientifique (INRS), est une constituante de recherche et de formation de niveau gradué (2ème et 3ème cycles) du réseau de l'Université du Québec. De ce fait, notre Centre vise la solution de diverses problématiques en santé par la recherche fondamentale, tout autant que par la recherche appliquée et le transfert technologique qui s'ensuit.

Les activités de recherche et de formation poursuivies au Centre visent principalement trois grands axes soit : Maladies infectieuses, immunité, cancer et épidémiologie ; Biotechnologies environnementales ; Toxicologie environnementale et pharmacochimie. Ceux-ci ont été mis sur pied dans le but de coordonner les efforts du personnel scientifique à l'avancement des connaissances sur des thématiques contemporaines rejoignant les préoccupations de la société en matière de santé humaine, animale et environnementale. En ce sens, les travaux menés à notre Centre permettent entre autres la mise au point de solutions diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, la compréhension des mécanismes impliqués dans certaines pathologies, l'étude de l'influence des agents écotoxiques sur la santé, l'exploitation de la microbiologie appliquée à différents secteurs de l'industrie et bien entendu, la formation de chercheurs hautement qualifiés, aptes à assurer la relève dans tous ces domaines.

À ce titre, le Centre INRS – Institut Armand-Frappier s'y affaire de façon éloquente en pilotant et en mettant en œuvre de nombreuses initiatives aux retombées importantes et dont plusieurs se sont révélées de façon tangible au cours de la dernière année. Qu'il s'agisse de l'ajout d'un système de stérilisation des effluents pour les laboratoires de confinement biologique ou de l'installation d'équipements de pointe en microscopie pour ces mêmes installations, ces nouvelles infrastructures permettront de jouer un rôle encore plus stratégique dans le développement de thérapies novatrices et de vaccins de nouvelle génération contre les maladies infectieuses en émergence ou en progression.

Il faut souligner que l'excellence des travaux de recherche au Centre INRS – Institut Armand-Frappier est confirmée entre autres par la présence de chercheurs titulaires de chaires de recherche du Canada telles que celles en immunotoxicologie de l'environnement, en infection et immunité, en neuro-immunovirologie et sur les maladies infectieuses. Mentionnons aussi que le Centre INRS – Institut Armand-Frappier accueille en ses murs le seul laboratoire du Canada accrédité par l'Agence mondiale antidopage (AMA). Ce laboratoire est reconnu pour ses 30 ans d'expertise relativement aux tests de dépistage du dopage chez des athlètes et ce, dans une multitude de sports tant au niveau national qu'international. Notamment, lors des jeux olympiques d'hiver de 2010 à Vancouver, le laboratoire a eu la responsabilité du dépistage du dopage sportif. Des équipements à la fine pointe de la technologie ont été mis en place et des scientifiques du Centre INRS-Institut Armand-Frappier ont eu la tâche de tester les échantillons recueillis auprès des athlètes.

Au cours de cette période 2009-2010, des concours ont été ouverts afin de recruter de nouveaux professeurs-chercheurs. Cet exercice, qui a conduit à l'embauche de trois chercheurs, se poursuit et devrait donner lieu au recrutement de quatre autres professeurs sur un horizon d'environ 9 mois. En parallèle, un effort tout aussi important a été fourni pour recruter des étudiants et stagiaires postdoctoraux afin de consolider les équipes en place. D'ailleurs, l'appui constant de la Fondation Armand-Frappier constitue à cet effet un atout remarquable grâce à son soutien financier aux étudiants par le biais d'un programme de bourses et par son implication lors de l'acquisition d'équipements de pointe. Ainsi, c'est plus d'une quarantaine d'étudiants inscrits à la maîtrise et au doctorat ainsi que des stagiaires postdoctoraux qui se sont partagés des bourses attribuées par voie de concours. Ces étudiants et stagiaires voient de ce fait leur travail récompensé par des bourses d'excellence. Par ailleurs, à ce dernier chapitre, mentionnons également qu'un étudiant de l'institution s'est mérité la Médaille d'or Cangene 2009 remise par la Société canadienne des microbiologistes.

Enfin, nous continuons à soutenir les activités de diffusion de la culture scientifique dans le domaine de la santé par le biais du programme Apprentis en biosciences et du Centre d'interprétation des biosciences Armand-Frappier. La population peut ainsi s'approprier certains des grands enjeux scientifiques de notre société et jauger l'importance de la recherche.

Ces réalisations sont tributaires de l'effort de l'ensemble du personnel de notre Centre. Ainsi, professeurs-chercheurs, étudiants et stagiaires, personnel de soutien scientifique et administratif, personnel du développement et de l'entretien immobilier contribuent tous au succès de notre institution et nous les en remercions. Merci aussi à la Fondation Armand-Frappier pour son support constant.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

Alain Fournier, Ph.D.
Directeur du Centre INRS – Institut Armand-Frappier
Exercice 2009-2010

LISTE DES **PROFESSEURS**

Christiane Ayotte	Alain Lamarre
Réjean Beaudet	Suzanne Lemieux
Jacques Bernier	François Lépine
Mathieu Cellier	Rolf Morosoli
Michel Charbonneau	Belinda Nicolau
Daniel Cyr	Angela Pearson
Claude Daniel	Marie-Élise Parent
Albert Descoteaux	Pierre Payment
Patrick J. Devine	Charles Ramassamy
Éric Déziel	Marie-Claude Rousseau
Charles Dozois	J. Thomas Sanderson
Pascale Duplay	François Shareck
Claude Dupont	Michel Sylvestre
Alain Fournier	Yves St-Pierre
Michel Fournier	Pierre Talbot
Denis Girard	Peter Tijssen
Claude Guertin	Cathy Vaillancourt
Patrick Labonté	Richard Villemur
Monique Lacroix	Veronika von Messling
Jean-François Laliberté	

LISTE DES PROFESSEURS
ASSOCIÉS, INVITÉS OU HONORAIRES 2009-2010

Titre	Professeurs	Institution d'attache
Associé	KOURILSKY, Philippe	Institut Pasteur, Paris
Associée	LAMONTAGNE, Lucie	Université du Québec à Montréal
Associé	POLIQUIN, Laurent	Université du Québec à Montréal
Émérite	POTWOROWSKI, Édouard	Centre INRS - Institut Armand-Frappier
Honoraire	BEAUDET, Réjean	Centre INRS - Institut Armand-Frappier
Invité	AUFFRET, Michel	Institut universitaire de technologie de Brest, Dept. Génie biologique
Invité	BERGOIN, Max	Université Montpellier II
Invité	BETOULLE, Stéphane	Université de Reims
Invité	CASE, Bruce W.	Université McGill
Invité	FÉDIÈRE, Gilles	Institut français de recherche scientifique (IRD)
Invité	GAGNÉ, François	Environnement Canada, Centre Saint-Laurent
Invité	HOLLINGSWORTH, Robert G.	Pacific Basin Agricultural Research Center
Invité	HOUDE, Michel	Adaltis
Invité	HURTUBISE, Yves	Innu-Science Canada inc.
Invité	JUTEAU, Pierre	Cégep Saint-Laurent
Invité	KADEMI, Ali	Innu-Science Canada inc.
Invité	KERMASHA, Selim	Université McGill
Invité	LANTHIER, Martin	Agriculture et Agroalimentaire Canada (CRECO)
Invité	LE TIEN, Canh	Mauves Laboratories inc.
Invité	LI, Yi	College of Life Sciences
Invité	MASSIE, Bernard	Conseil national de recherches du Canada
Invité	MURTHY, Ven	Université Laval
Invité	PARENT, Serge	Biodôme de Montréal
Invitée	PELLERIN, Jocelyne	Université du Québec à Rimouski
Invité	TESSIER, Philippe	Centre hospitalier universitaire de Québec
Invité	VAUDRY, Hubert	Université de Rouen, France

LES AXES DE RECHERCHE

AXE « MALADIES INFECTIEUSES, IMMUNITÉ, CANCER ET ÉPIDÉMIOLOGIE »

S'appuyant sur une longue tradition d'excellence et de pertinence sociétale de nos activités, la santé constitue l'objet primordial des activités réalisées dans le cadre de l'axe « Maladies infectieuses, immunité, cancer et épidémiologie ». La recherche qui y est effectuée vise ultimement à préserver et restaurer la santé, allégeant la souffrance et minimisant les pertes subies par l'individu et la société, comme suite à ce qui demeure les plus importants fléaux et enjeux de santé publique au niveau national et international : les maladies infectieuses, le cancer et les dérèglements du système immunitaire.

Les chercheurs de cet axe poursuivent divers programmes de recherche visant à élucider des mécanismes biologiques pertinents aux maladies ciblées, ainsi qu'à concevoir et réaliser les applications découlant de ces nouvelles connaissances. Le développement et la régulation des cellules et des molécules du système immunitaire, les voies de signalisation impliquées lors d'infections, l'apparition de tumeurs et les greffes tissulaires sont autant d'objets d'études. Par ailleurs, des chercheurs travaillent au développement et à l'évaluation de nouveaux produits antimicrobiens et antitumoraux ainsi qu'à l'identification d'adjuvants et de plateformes vaccinales de nouvelles générations.

Des programmes de recherche de cet axe ont comme objectifs de développer de nouvelles approches pour assurer la salubrité des aliments ou encore pour éclaircir les mécanismes responsables du développement de maladies humaines et animales. Des chercheurs de cet axe visent de plus à caractériser les diverses interactions moléculaires et cellulaires importantes lors de l'infection par des agents infectieux viraux, bactériens et parasitaires, ce qui pourra éventuellement constituer des cibles d'intervention thérapeutique. Les déterminants pathogéniques associés à divers microbes font l'objet d'une caractérisation détaillée, faisant appel à des cultures cellulaires ainsi qu'à une grande gamme de modèles animaux pertinents.

Enfin, des études épidémiologiques d'envergure visent à identifier des facteurs ayant un effet nocif ou bénéfique sur la santé, tels que l'environnement général ou de travail, les habitudes de vie, les déterminants sociaux et la susceptibilité génétique. Ces études sont menées notamment afin d'élucider l'étiologie de certains cancers, d'autres maladies chroniques, d'infections et de dérèglements immunitaires.

Bref, l'axe « Maladies infectieuses, immunité, cancer et épidémiologie » regroupe une masse critique de chercheurs poursuivant des programmes de recherche et de formation complémentaires et synergiques, pertinents à la santé, comportant diverses approches scientifiques allant de l'acquisition de connaissances fondamentales à l'application de celles-ci, de la molécule à la population, du laboratoire au lit du patient.

Liste des professeurs œuvrant dans cet axe	
Mathieu Cellier	Suzanne Lemieux
Claude Daniel	Belinda Nicolau
Albert Descoteaux	Angela Pearson
Charles Dozois	Marie-Élise Parent
Pascale Duplay	Marie-Claude Rousseau
Patrick Labonté	Yves St-Pierre
Monique Lacroix	Pierre Talbot
Jean-François Laliberté	Peter Tijssen
Alain Lamarre	Veronika von Messling

MATHIEU CELLIER

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

La compréhension des mécanismes de résistance naturelle aux infections est essentielle au développement d'approches innovatrices pour le contrôle des maladies infectieuses. Le programme de recherche du Pr Cellier concerne l'étude d'une fonction antimicrobienne et sa régulation chez l'homme. Ce programme vise à définir le mécanisme moléculaire de translocation des métaux catalysés par les transporteurs de type « Solute Carrier 11 (Slc11) » pour mieux comprendre leurs rôles physiologiques et implications pathologiques.

Les transporteurs Slc11 participent au maintien de l'homéostasie en facilitant l'acquisition par les tissus de métaux essentiels comme le fer et le manganèse. L'activité et la régulation du transporteur « Nramp1 (Slc11a1) » sont prépondérantes lors d'infections par des parasites intracellulaires comme les mycobactéries, salmonelles et leishmanies, qui peuvent détourner à leur profit des métaux/nutriments provenant de l'hôte pour stimuler leur croissance. Pour détailler la régulation de Nramp1 lors du développement des phagocytes, le groupe du Pr Cellier utilise des approches *in vitro* génétiques et cellulaires et étudie en priorité l'action de la vitamine D comme médiateur important de l'immunité anti-infectieuse. Pour caractériser l'activité de Nramp1, il examine l'effet de sa surexpression dans des phagocytes matures sur la survie et la croissance de parasites intracellulaires variés.

L'étude du mécanisme de transport via des protéines intégralement membranaires est compliquée par leur relative inaccessibilité et rend nécessaire l'utilisation de différents modèles cellulaires et moléculaires. La nature ubiquitaire des transporteurs Slc11 permet d'apprécier l'évolution de déterminants fonctionnels, et l'homologue Slc11 de la bactérie *Escherichia coli* (MntH) est un outil avantageux pour établir la physico-chimie du transport et la topologie transmembranaire. L'étude phylogénétique et fonctionnelle des transporteurs Slc11 a conduit à modéliser, selon une approche comparative, une structure tridimensionnelle utile pour déchiffrer leur relation-structure fonction. Pour valider ce modèle tridimensionnel, l'équipe du Pr Cellier caractérise des homologues Slc11 d'origines variées et de formes native ou mutante.

Le développement de ce programme améliorera notre compréhension des fonctions immunitaires des transporteurs Slc11, et l'étude d'homologues provenant de parasites intracellulaires permettra d'évaluer la contribution de fonctions nutritionnelles à la virulence microbienne vis-à-vis l'immunité naturelle de l'hôte et la biodisponibilité de métaux essentiels lors de l'invasion.

CLAUDE DANIEL

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Régulation du rejet de greffe d'organe par les voies d'alloréactivité directe et indirecte. La reconnaissance d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) hétérologues par les lymphocytes T, phénomène appelé alloréactivité, est essentielle à l'initiation de la réponse immunitaire responsable du rejet lors de greffes d'organes. Ces antigènes peuvent être reconnus par le système immunitaire du receveur de deux façons distinctes.

D'une part, ils peuvent être reconnus sur les cellules dont l'origine est celle du donneur, phénomène que l'on appelle alloréactivité directe. D'autre part, des fragments de ces antigènes peuvent être présentés par les cellules présentatrices d'antigènes du receveur, phénomène appelé alloréactivité indirecte. De nombreuses études ont démontré l'importance de l'alloréactivité directe dans le processus de rejet aigu. Cependant, l'étude du rôle de la voie d'alloréactivité indirecte dans le processus de rejet a été longtemps négligée. Des travaux récents suggèrent que cette dernière serait tout aussi importante, en particulier au niveau du rejet chronique, sur lequel les immunosuppresseurs utilisés cliniquement ont peu d'effet.

Le programme de recherche du Pr Daniel vise à déterminer *in vivo* les mécanismes d'activation des voies d'alloréactivité directe et indirecte et leurs contributions dans le rejet de greffes aigu et chronique. Son équipe a démontré que les cellules T CD4+ activées par l'une ou l'autre de ces voies d'alloréactivité reconnaissaient leur antigène dans des sites physiologiques différents. Plus important encore, l'équipe a également démontré que certaines populations de cellules immunitaires effectrices du rejet (lymphocytes T cytotoxiques, lymphocytes B) étaient différemment régulées selon les voies d'alloréactivité directe et indirecte. Pour les prochaines années, les objectifs de recherche de l'équipe du Pr Daniel sont de caractériser *ex vivo* et *in vivo* où et comment se font les interactions entre les différentes populations de cellules immunitaires impliquées dans le rejet, et de définir les interactions moléculaires responsables de ces différentes réponses.

L'introduction de la vaccination dans la pratique médicale, au début du 19e siècle, a été un des facteurs importants permettant d'améliorer la santé et l'espérance de vie de la population humaine. Malgré quelques succès retentissants, entre autres l'éradication du virus de la variole en 1979, des vaccins efficaces ne sont toujours pas disponibles contre plusieurs importantes maladies d'origine virale ou bactérienne. Le développement de nouveaux vaccins ou l'amélioration de vaccins existants nécessite une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques responsables de l'induction d'une réponse immunitaire protectrice de longue durée. Les travaux du Pr Daniel visent à caractériser davantage les mécanismes par lesquels la réponse vaccinale est améliorée. Son équipe a émis l'hypothèse qu'une meilleure prise en charge des constituants du vaccin par les cellules du système immunitaire responsables d'initier la réponse immunitaire spécifique, en particulier les cellules dendritiques (DC), est à la base de l'efficacité des Protéosomes™ (technologie développée par la compagnie GlaxoSmithKline, GSK). Les objectifs de ce nouveau programme de recherche sont d'étudier comment ces Protéosomes™ modulent l'activation et la fonction de présentation d'antigènes des cellules dendritiques (Dcs), et de caractériser qualitativement et quantitativement la réponse immunitaire spécifique induite suite à la vaccination par les Protéosomes™. Ces travaux permettront d'évaluer à plus long terme si l'augmentation des fonctions de présentation d'antigène par les DCs se traduit par l'induction d'une réponse immunitaire spécifique quantitativement plus importante, et de longue durée.

ALBERT
DESCOTEAUX

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Mécanismes moléculaires d'activation du macrophage. L'objectif à long terme du programme de recherche du Pr Descoteaux est une meilleure compréhension, au niveau moléculaire, des mécanismes d'activation du macrophage. Cette connaissance est un pré-requis essentiel pour le développement de nouvelles approches pharmacologiques basées sur la manipulation sélective des voies de signalisation intracellulaires du macrophage afin de stimuler le système immunitaire.

Le macrophage joue un rôle important dans la réponse immunitaire grâce à son potentiel antimicrobien et antitumoral et à sa capacité à stimuler l'activité des lymphocytes T. Ces fonctions du macrophage ne sont pas constitutives, étant plutôt acquises (activation) en présence de molécules activatrices, telles des cytokines ou des molécules d'origine microbienne. En se liant à un récepteur à la surface d'un macrophage au repos, ces molécules activatrices stimulent des cascades biochimiques spécifiques, aussi appelées voies de signalisation intracellulaires, qui sont requises pour l'expression de gènes et la synthèse protéique. Cette série d'événements intracellulaires culmine en l'acquisition de phénotypes permettant au macrophage de jouer son rôle dans la réponse immunitaire.

Interactions moléculaires entre le parasite *Leishmania* et le macrophage. L'équipe du Pr Descoteaux s'intéresse aussi à l'interaction, au niveau moléculaire, entre le parasite *Leishmania* et le macrophage. Bien que l'intérieur d'un macrophage semble à prime abord un milieu très inhospitalier, de nombreux microbes (incluant virus, bactéries et protozoaires) ont choisi d'y élire résidence avec succès. Évidemment, ces microbes ont dû développer des stratégies leur permettant de déjouer ou de manipuler la réponse immunitaire de l'hôte. Une de ces stratégies consiste à moduler en leur faveur les voies de signalisation intracellulaires du macrophage. L'étude des mécanismes sous-jacents nous permettra de mieux comprendre la régulation des fonctions du macrophage lors d'une infection.

Dans le macrophage, *Leishmania* se multiplie à l'intérieur d'une vacuole appelée phagolysosome. En utilisant des mutants de virulence génétiquement définis, le Pr Descoteaux a observé que *Leishmania* possède la capacité de moduler la biogenèse de sa vacuole lors de l'établissement de l'infection. Le Pr Descoteaux prévoit que la détermination de la composition moléculaire des vacuoles induites par des mutants de virulence contribuera à élucider et comprendre des problèmes fondamentaux de pathogenèse microbienne.

CHARLES
DOZOIS

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le groupe de recherche du Pr Dozois se concentre sur les maladies infectieuses bactériennes avec un accent majeur sur l'élucidation des mécanismes clés requis pour les pathogènes entérobactériens, tels que les souches d'*Escherichia coli* responsables d'infections importantes pour la santé animale et humaine.

L'équipe du Pr Dozois utilise des approches moléculaires et biochimiques sur des modèles animaux et cellulaires pour identifier les facteurs clés qui sont importants pour la virulence bactérienne. Les axes de recherche de son groupe de recherche sont : la détermination du rôle spécifique du transport des métaux et de l'homéostasie des métaux pour la virulence bactérienne, le rôle et la régulation des adhésines et la régulation des gènes bactériens au cours de l'infection.

Des métaux comme le fer, le manganèse et le zinc sont des éléments essentiels pour le métabolisme des bactéries et leur virulence. L'hôte séquestre ces métaux pendant l'infection et la disponibilité réduite de ces métaux à l'intérieur de l'hôte a été décrite comme un mécanisme d'immunité innée nutritionnelle. Les bactéries pathogènes ont adapté les systèmes pour contrecarrer cette réponse innée de l'hôte. Fait important, l'adhésion à la surface de la muqueuse est une étape essentielle dans les maladies infectieuses bactériennes. La caractérisation des mécanismes d'adhérence aux cellules hôtes et des approches pour inhiber l'adhérence ainsi que le transport des métaux pourrait mener à des nouvelles stratégies pour traiter ou prévenir les infections bactériennes.

PASCALE DUPLAY

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les lymphocytes T sont des acteurs essentiels des réponses immunitaire et inflammatoire dans la défense de l'organisme contre de nombreux pathogènes et les tumeurs. Après reconnaissance spécifique de l'antigène, l'intégration des signaux issus du récepteur des cellules T (TCR) et ceux issus d'autres récepteurs comme la molécule co-stimulatrice CD28, donne lieu à l'assemblage de complexes multimoléculaires de signalisation qui vont orchestrer les différents programmes biologiques contrôlant le développement, la croissance et les fonctions effectrices des lymphocytes.

Les projets qui sont développés dans le laboratoire de la Pre Duplay visent à définir les mécanismes impliqués lors de la formation de ces réseaux moléculaires de signalisation. En particulier, les travaux visent à caractériser les voies de signalisation régulées par les protéines Dok.

Les protéines Dok : régulateur de la maturation et des fonctions des lymphocytes T. Les protéines de la famille Dok sont des prototypes de molécules dites adaptatrices. Elles présentent plusieurs domaines ou motifs qui, par le biais d'interactions « protéine-protéine », leur permettent de transférer un signal initié par des tyrosines kinases vers des mécanismes effecteurs. Deux membres de cette famille, Dok-1 et Dok-2, sont exprimés dans les cellules T mais leur fonction dans la régulation des réponses des cellules T est encore très peu connue. Ce projet vise à caractériser fonctionnellement ces protéines et à définir les interactions moléculaires mises en jeu dans la cascade des signaux initiée par CD2, CD28 et le TCR. Les travaux récents du groupe de la Pre Duplay, qui utilisent des modèles de souris transgéniques ou déficientes pour l'expression des protéines Dok, ont montré que ces molécules sont impliquées dans la maturation des thymocytes et dans la sécrétion de certaines cytokines dans les lymphocytes T matures. Les travaux de la Pre Duplay visent aussi à mettre en évidence de nouvelles voies de signalisation régulées par les protéines Dok ainsi que les interactions mises en jeu. L'ensemble de leurs résultats apportera des informations importantes sur les mécanismes moléculaires complexes régulant l'homéostasie des réponses lymphocytaires.

PATRICK LABONTÉ

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

On estime que 3 % de la population mondiale, soit environ 180 millions d'individus, possèdent des anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC), et que la majorité de ceux-ci (75-85 %) développeront une infection chronique pouvant dégénérer en maladies hépatiques graves. En Europe et en Amérique du Nord, le virus de l'hépatite est le principal agent étiologique du cancer du foie et la principale cause nécessitant une transplantation du foie.

Le traitement actuel consiste en la prise d'interféron-pegylé et de ribavirine, deux molécules antivirales non spécifiques. Malheureusement, ce traitement est peu efficace contre le génotype viral qui prédomine dans la population mondiale et il comporte des effets secondaires sévères. Afin de développer une médication plus efficace et moins toxique, la majorité des stratégies antivirales ont porté essentiellement sur la caractérisation des activités enzymatiques du virus. L'équipe du Pr Labonté se concentre sur la caractérisation de facteurs cellulaires, encore peu étudiés, qu'elle croit essentiels à la réplication du VHC. Puisque la cible est la cellule hôte et non le virus lui-même, cette stratégie pourrait permettre le développement d'antiviraux novateurs qui auraient les deux avantages suivants : 1) les antiviraux auraient une très haute barrière de résistance contre l'adaptation par des virus mutants ; 2) les antiviraux produits pourraient avoir un spectre d'utilisation beaucoup plus large que les molécules dirigées contre une protéine spécifique d'un virus. En effet, les virus partagent souvent des voies communes menant à leur réplication. De ce fait, des inhibiteurs de ces voies pourraient être efficaces contre plusieurs virus. Ayant donc comme objectif la caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la réplication du VHC, le laboratoire du Pr Labonté a identifié deux voies cellulaires novatrices importantes pour le VHC, soit les proprotéines convertases et l'autophagie.

Plusieurs publications ont démontré l'implication des lipides et du cholestérol dans la réplication du VHC. Il a été de plus démontré que le titre du VHC chez les patients corrèle positivement et fortement avec le niveau plasmatique des lipoprotéines de faible densité (LDL). Devant cet état de fait, le laboratoire du Pr Labonté, en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, a récemment entamé un programme de recherche portant sur le potentiel antiviral de deux proprotéines convertases (SKI-1 et PCSK9) qui sont directement impliquées dans le métabolisme et la régulation du cholestérol et des acides gras. Le Pr Labonté a démontré que l'expression de PCSK9 dans les cellules Huh7 empêche l'infection de ces cellules par le VHC. Il a également démontré que l'effet antiviral attribué à PCSK9 était causé par une sévère perturbation de la tétraspanine CD81 et que cette perturbation est également observable chez la souris. Dans son ensemble, ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle PCSK9 et possiblement SKI-1 sont d'importants régulateurs de la réplication du VHC.

L'autophagie est un processus cellulaire ubiquitaire dont le principal rôle est le maintien de l'homéostasie par le recyclage des constituants internes. Le Pr Labonté a été un des premiers à relier le processus d'autophagie avec la réplication du VHC. Plusieurs publications ont démontré l'importance de l'autophagie pour la réplication de virus à ARN tels que le virus du SRAS, le poliovirus, les artérivirus et le VHC. Les mécanismes régissant l'implication de l'autophagie dans la réplication de ces virus semblent varier grandement selon le virus et celui utilisé par le VHC est encore controversé. Les travaux effectués dans le laboratoire du Pr Labonté démontrent clairement que l'autophagie est nécessaire à la réplication du virus et que la protéine NS5B est directement impliquée. L'équipe du Pr Labonté poursuit ainsi ses recherches dans ce domaine émergeant en collaboration avec des chercheurs de la « Pennsylvania State University ».

MONIQUE
LACROIX

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le laboratoire dirigé par la Pre Lacroix est à la fine pointe de la technologie alimentaire au Québec et il est particulièrement performant dans le développement de méthodes permettant d'augmenter la durée de conservation des aliments et la salubrité alimentaire et dans l'identification de nouveaux polymères et composés naturels.

Les objectifs de recherche de la Pre Lacroix visent ainsi à mieux comprendre le mécanisme d'action de métabolites secondaires de plantes ou encore de bactéries probiotiques récemment isolées dans son laboratoire, métabolites ayant des propriétés biologiques (antimicrobiennes, antioxydantes, antiradicalaires, antimutagènes, anticancer) intéressantes pour la mise au point de formulations antimicrobiennes naturelles et d'aliments fonctionnels. Ces travaux permettront éventuellement de proposer de nouvelles solutions de rechange aux antibiotiques, et de prévenir le développement de maladies nosocomiales et infectieuses. Son équipe a isolé deux bactéries potentiellement probiotiques d'origine humaine stimulant *in vitro* la production de cytokines et inhibant des bactéries pathogènes ciblées dont une Enterobacteriacea résistante à la varomycine et ayant le pouvoir de moduler la flore intestinale *in vivo*. Le laboratoire de la Pre Lacroix travaille à l'isolement et à la caractérisation de deux bactériocines produites par ces bactéries : études de mécanismes d'actions, vérification de la modulation de la flore microbienne *in vivo* et évaluation des propriétés antipathogènes *in vitro* et *in vivo*.

L'équipe de la Pre Lacroix s'intéresse également à la radiosensibilisation de bactéries pathogènes retrouvées dans les aliments par des traitements d'irradiation en présence d'agents antimicrobiens naturels. Le but à long terme est de mettre au point de nouvelles technologies afin d'assurer l'innocuité des aliments. La Pre Lacroix collabore avec l'Organisation des Nations Unies (ONU) depuis 1987 pour la formation continue de chercheurs en irradiation et elle est membre de deux comités d'experts en irradiation à l'ONU : l'Agence Internationale de l'énergie atomique, dont un comité conjoint avec l'Organisation mondiale de la santé, et la « Food and Agriculture Organization » pour proposer de nouvelles recommandations et collaborer dans un réseau de recherche international.

La Pre Lacroix s'intéresse enfin à valoriser les sous-produits issus d'industries alimentaires pour le développement d'emballages biodégradables et de films nanocomposites pouvant protéger l'environnement contre la contamination par des polluants et le développement de produits de haute valeur. Ces matériaux sont mis au point pour des applications alimentaires, nutraceutiques, pharmaceutiques et pour la protection de l'environnement.

JEAN-FRANÇOIS
LALIBERTÉ

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

La biologie moléculaire et cellulaire du virus de la mosaïque du navet, un virus à ARN de polarité positive.

Les virus induisent la formation de symptômes aux plantes qu'ils infectent. Ces phénotypes sont le résultat d'interactions entre les composantes virales et des facteurs de l'hôte qui affectent la physiologie et le développement de la plante.

Lors de l'infection, une réorganisation du réseau endo-membranaire de la cellule mène à la formation d'organites nommés « usines virales ». Ces organites permettent alors de confiner le processus de production virale dans un endroit bien précis de la cellule.

Le programme de recherche du laboratoire du Pr Laliberté vise une meilleure compréhension de la biogénèse des usines virales produites lors de l'infection par le virus de la mosaïque du navet (TuMV). Les usines induites par le TuMV sont un assemblage de vésicules qui sont formées dès la production de la protéine $6K_2$ lors de la traduction de l'ARN viral. Elles prennent leur origine à la membrane externe du réticulum endoplasmique qui est associé au pourtour du noyau. Les vésicules subissent par la suite un processus de maturation dans lequel la réplication virale et l'assemblage des virus ont lieu. Ce processus de maturation est accompagné du transit des vésicules de leur lieu d'origine jusqu'à la membrane plasmique pour finalement conduire à la sortie du virus de la cellule. Tout au long de cette maturation, la voie de sécrétion de la cellule et le réseau endomembranaire sont mis à profit pour la biogénèse et maturation des usines virales. L'objectif de recherche du Pr Laliberté vise donc à comprendre cette relation entre les usines du TuMV et certaines composantes moléculaires et cellulaires du système de sécrétion de la cellule. Plus précisément, son groupe veut identifier les domaines de la $6K_2$ qui modulent la biogénèse et la maturation des vésicules et les composantes cellulaires impliquées dans ces processus. Les champs d'investigation utilisent les plus récentes technologies de visualisation cellulaire. Les étudiants qui participent à ces recherches acquièrent une excellente connaissance de la virologie moléculaire et cellulaire ainsi que de la biotechnologie végétale. Ils obtiennent également une expertise dans les technologies de l'ADN recombinant, dans l'expression de protéines et en microscopie confocale. Les habilités ainsi acquises leur permettront d'œuvrer non seulement dans le domaine de la biologie végétale mais aussi dans toutes les sphères des sciences de la vie.

ALAIN
LAMARRE

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Mécanismes influençant l'établissement de la persistance virale. Les infections virales chroniques demeurent encore aujourd'hui un problème de santé publique majeur. À eux seuls, les virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite B (VHB) et de l'immunodéficience humaine (VIH) infectent plus de 500 millions de personnes à travers le monde. Le laboratoire du Pr Lamarre s'intéresse plus particulièrement aux mécanismes viraux et de l'hôte qui influencent l'établissement de la persistance virale. Ses recherches sont divisées en quatre volets principaux :

1. Définir le rôle des anticorps naturels dans l'induction de la réponse immunitaire adaptative contre le virus de l'hépatite C chez l'humain et le virus de la choriorméningite lymphocytaire (LCMV) chez la souris et sur leur persistance. Les anticorps naturels, capables d'interagir avec divers pathogènes avant même que l'organisme n'y ait été exposé, ont un rôle capital à jouer dans les défenses innées de l'hôte. L'équipe du Pr Lamarre suggère que la variabilité intrinsèque du répertoire d'anticorps naturels pourrait expliquer certaines différences de susceptibilité aux infections virales entre les individus. Ce projet vise donc plus particulièrement à étudier la capacité des anticorps naturels à former des complexes immuns avec certains virus, à déterminer leur influence sur la présentation des antigènes viraux et sur l'initiation des réponses humorales et cellulaires antivirales et la persistance virale.

2. Élucider les mécanismes responsables de l'apparition tardive d'anticorps neutralisants lors d'infections virales chroniques. Les virus causant des infections aiguës non persistantes comme les virus de l'influenza, de la rage ou de la stomatite vésiculaire (VSV) induisent une production rapide et efficace d'anticorps neutralisants alors que ceux-ci n'apparaissent que tardivement lors d'infections virales persistantes (VIH, VHC et LCMV). Les causes d'une si grande différence dans la cinétique de production d'anticorps neutralisants entre ces deux types d'infections virales sont encore mal connues. Les recherches du Pr Lamarre visent à élucider les mécanismes viraux et cellulaires qui pourraient induire un état immunosuppresseur chez l'hôte et contribuer au délai observé dans l'apparition d'anticorps neutralisants lors d'infections persistantes.

3. Développer de nouvelles stratégies de vaccination contre les infections virales persistantes. La plus grande limitation des vaccins actuellement utilisés est leur incapacité à déclencher une réponse à médiation cellulaire efficace. Sachant que les anticorps sont généralement incapables d'éliminer les infections virales chroniques, il existe donc un besoin urgent pour le développement de nouveaux vaccins induisant une immunité cellulaire protectrice. Avec ses collaborateurs, le Pr Lamarre a récemment développé une plateforme de vaccination basée sur des pseudoparticules du virus de la mosaïque de la papaye (PapMV), capable d'induire une réponse antivirale protectrice à médiation cellulaire. Ses recherches visent maintenant à analyser les propriétés immunomodulatoires des pseudoparticules de PapMV et à caractériser leur interaction avec différentes cellules du système immunitaire.

4. Développement de nouveaux mutants du VSV pour la virothérapie oncolytique. Certains virus, dont le VSV (virus de la stomatite vésiculaire), possèdent la capacité remarquable de lyser préférentiellement les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. Le but de ce projet est de développer de nouveaux mutants du VSV, ayant des propriétés oncolytiques accrues, par rapport aux virus actuellement utilisés en clinique, tout en maintenant leur innocuité face aux cellules saines. L'équipe du Pr Lamarre étudie également les mécanismes virologiques et immunologiques qui confèrent au VSV ses propriétés oncolytiques.

SUZANNE
LEMIEUX

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les récepteurs de la famille Ly49. Au cours des dernières années, un nombre croissant de récepteurs membranaires à activité antagoniste ont été identifiés à la surface des cellules NK de l'humain et des rongeurs. L'engagement de tels récepteurs par des ligands naturels ou des anticorps monoclonaux engendre des signaux d'activation ou d'inhibition. Certains de ces récepteurs se lient à des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-I) présents à la surface de la majorité des cellules d'un organisme.

Le choix de détruire ou d'épargner une cellule avec laquelle une cellule NK entre en contact dépend du répertoire global des récepteurs qu'elle exprime et de la balance entre les signaux opposés qu'elle reçoit. De manière générale, les cellules normales sont protégées de la destruction par les cellules NK en autant qu'elles expriment en quantité suffisante l'ensemble complet des ligands des récepteurs d'inhibition.

Chez la souris, la majorité des récepteurs d'inhibition des cellules NK sont codés par une famille de gènes appelée Ly49, qui compte également des gènes de récepteurs d'activation. La distribution cellulaire et l'activité fonctionnelle de plusieurs des protéines membranaires codées par ces gènes sont encore inconnues, faute de réactifs appropriés pour les étudier. Le fait qu'il s'agisse de molécules très homologues complique la production d'anticorps qui soient spécifiques d'un seul récepteur. L'équipe de la Pre Lemieux s'est préoccupée de cette question et a réussi, en un premier temps, à sélectionner un hybridome producteur d'un anticorps réagissant sélectivement avec le récepteur Ly49C. Cet anticorps est devenu le réactif de référence à l'échelle internationale pour ce récepteur et son utilisation a permis de préciser le rôle de celui-ci dans la biologie de la cellule NK. Plus récemment, l'équipe de la Pre Lemieux a cloné un hybridome produisant un anticorps spécifique du récepteur Ly49B. Avec ce réactif, le Pre Lemieux a démontré que ce récepteur était exprimé de façon constitutive, non pas sur les cellules NK et NKT, mais plutôt sur des cellules de la lignée myéloïde (macrophages et polynucléaires neutrophiles). Le laboratoire de la Pre Lemieux a également confirmé le potentiel inhibiteur de ce récepteur, déjà suggéré par la présence d'une séquence ITIM (« immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif ») dans son domaine cytoplasmique. Il a été observé que l'expression de ce récepteur était modulable par des cytokines ou par l'engagement de certains TLR (« toll-like receptors ») et a démontré que l'interféron-endogène jouait un rôle dans cette modulation. En utilisant des tétramères de CMH-I (collaboration avec le Pr Alain Lamarre), il a observé que la molécule H-2D^{d} était un ligand majeur du récepteur Ly49B, que l'interaction récepteur ligand dépendait du peptide présent dans le tétramère et qu'elle était inhibée par l'anticorps monoclonal sélectionné. L'équipe de la Pre Lemieux a observé que le récepteur Ly49B se liait aussi à des monomères H-2D^{d} associés à un peptide approprié. La modulation de l'expression du récepteur Ly49B sur des macrophages activés suggère que ce récepteur puisse jouer un rôle de régulateur dans l'inflammation. Un ligand ayant été identifié, l'anticorps que la Pre Lemieux a sélectionné devient un outil avantageux pour étudier le rôle de ce récepteur en situation d'interaction du macrophage avec des cellules environnantes exprimant ce ligand.

BELINDA NICOLAU

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Étude HeNCe (« Head and Neck Cancer »). Les cancers de la bouche et de la gorge figurent parmi les dix cancers les plus fréquents dans le monde. Cinq ans après le diagnostic, seulement la moitié des patients sont encore vivants. Selon l'hypothèse actuelle, il existerait deux voies étiologiques de ces cancers : une liée à la consommation de tabac et d'alcool, et l'autre à l'infection au virus du papillome humain (VPH).

L'étude « HeNCe Life » vise à mieux comprendre le développement des cancers de la bouche et de la gorge en étudiant l'ensemble des facteurs sociaux, psychosociaux, comportementaux, viraux (VPH) et génétiques pertinents à l'aide de l'approche « lifecourse ». Il s'agit d'une étude internationale (Canada, Brésil, Inde) cas-témoins réalisée en milieu hospitalier. L'étude « HeNCe Life » contribuera à l'avancement des connaissances sur l'étiologie de ces cancers et fournira des pistes sur les façons de les prévenir.

Étude « MuCOSAL ». Les cancers de la bouche et de la gorge se développeraient à partir de plaques blanches ou rouges retrouvées sur leurs parois. Bien qu'environ 30 % de la population développe de telles plaques dans sa vie, on ne peut actuellement identifier les lésions qui progresseront vers un cancer. L'étude « MuCOSAL » est une étude internationale (États-Unis, Canada, Brésil) qui vise à examiner les facteurs génétiques, moléculaires, infectieux et les habitudes de vie en relation avec le risque de cancer de la bouche et de la gorge. Pour l'étude pilote menée à Montréal, l'équipe de la Pre Nicolau et de la Pre Marie-Claude Rousseau recrutera 40 patients présentant des lésions blanches ou rouges à la bouche ou à la gorge. Ceux-ci participeront à une entrevue, à un examen clinique et fourniront des cellules buccales. Une rencontre initiale et deux suivis (6 et 12 mois plus tard) auront lieu. L'étude permettra d'identifier les lésions plus à risque de devenir cancéreuses.

Cohorte QUALITY (« Quebec Adipose and Lifestyle InvesTigation in Youth »). L'étude « Cohorte QUALITY » constitue la plus grande étude épidémiologique canadienne portant sur l'histoire naturelle de l'obésité infantile et sur ses conséquences métaboliques et vasculaires. Plusieurs études démontrent que les maladies chroniques de la bouche sont fréquemment associées à l'obésité. L'objectif principal du volet santé buccale du projet « Cohorte QUALITY » est de clarifier les liens longitudinaux existants entre l'obésité chez l'enfant et les maladies chroniques de la bouche. Pour ce faire, 633 enfants âgés de 10 ans, d'origine caucasienne et dont au moins un des parents biologiques a reçu un diagnostic d'obésité, ont été recrutés. Des données additionnelles seront collectées tous les deux ans entre 8-10 ans et 19-20 ans. Le volet santé buccale dirigé par la Pre Nicolau permettra de clarifier la nature des liens existants entre l'obésité et les maladies orales chroniques chez l'enfant.

VERONIKA VON MESSLING

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les mécanismes de la pathogenèse des morbillivirus. Le virus de la rougeole (MeV, « measles virus ») infecte annuellement jusqu'à 60 millions d'individus menant à environ 500 000 morts, et ce malgré la disponibilité d'un vaccin très efficace et sécuritaire. Dû à la prévalence du MeV dans les pays ayant un faible taux de vaccination et un soutien médical limité ainsi qu'à la réduction de la vaccination dans certains pays industrialisés, on prévoit que les éclosions de rougeole vont perdurer à travers le monde.

Le laboratoire de la Pre von Messling vise à caractériser les déterminants de la virulence relatifs tant au virus qu'à l'hôte. Dans ce but, son équipe a développé un modèle animal basé sur l'étude d'un très proche parent du MeV: le virus de la maladie de Carré (CDV, « canine distemper virus »). Les furets sont très susceptibles aux infections par le CDV et ils meurent 3 à 5 semaines après l'inoculation intra-nasale avec une souche virulente. Le groupe de la Pre von Messling a démontré que l'évolution et les signes cliniques du CDV chez le furet sont très similaires à ceux du MeV chez les humains, y compris le développement d'une sévère immunosuppression, des éruptions cutanées caractéristiques, des signes respiratoires et gastro-intestinaux, ainsi que des complications neurologiques. Grâce à ce modèle, les questions suivantes sont abordées:

- Comment les morbillivirus interfèrent-ils avec la réponse immunitaire?
- Qu'est-ce qui déclenche la neuroinvasion lors d'une infection par un morbillivirus?
- Pourquoi les vaccins développés contre les morbillivirus induisent-ils une protection pour la vie?

Interactions entre le virus de la grippe et ses hôtes. Pendant les années non-pandémiques, le virus de la grippe infecte approximativement 20 % de la population mondiale et il est responsable d'un nombre de décès pouvant atteindre 500 000 personnes. Aux États-Unis uniquement, les coûts directs associés aux soins médicaux sont proches de 4,6 milliards de dollars (500 millions de dollars au Canada), et les coûts indirects causés par l'absentéisme au travail sont estimés à 12 milliards de dollars. Comme vivement illustré par la pandémie de l'année dernière, l'émergence d'une nouvelle souche mène à une augmentation dramatique de ces chiffres ainsi qu'à des interruptions majeures de la vie quotidienne.

L'équipe de la Pre von Messling s'intéresse aux interactions entre le virus et ses hôtes naturels, dont le furet. Les furets ont été utilisés pour les études du virus de la grippe (influenza) depuis longtemps en raison de leur susceptibilité naturelle aux souches qui infectent les humains. De plus, les symptômes observés chez les furets sont très similaires à ceux que l'on observe chez l'humain. En utilisant des tests immunologiques développés dans son laboratoire, la Pre von Messling a démontré que la réponse précoce des cytokines chez les furets reproduit les résultats des études cliniques chez l'humain, démontrant la valeur de ce modèle pour l'analyse de la réponse de l'hôte. Actuellement, la Pre von Messling s'intéresse aux questions suivantes :

- Quels sont les marqueurs immunitaires qui reflètent une réponse protectrice contre la grippe?
- Comment le virus interagit-il avec la réponse immunitaire innée?
- Pouvons-nous prédire le potentiel d'infection pour l'humain d'une souche du virus influenza provenant d'un animal?

ANGELA
PEARSON

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les mécanismes moléculaires qui interviennent dans la pathogenèse du virus de l'herpès simplex.

Le virus de l'herpès simplex (VHS) infecte la majorité de la population adulte et ces infections sont particulièrement sévères chez les personnes atteintes de déficits immunitaires, notamment les patients sidéens, les receveurs de cellules souches, de même que les nouveaux-nés. Suite à l'infection aiguë, le virus établit une infection latente dans les ganglions des nerfs sensoriels. En temps de stress, le virus se réactive, causant des infections récurrentes.

L'objectif principal de l'équipe de la Pre Pearson est d'élucider les mécanismes moléculaires importants pour la réplication du VHS, sa réactivation et la pathogenèse. Ses travaux de recherche sont ciblés entre autres sur le gène viral UL24. Ce gène est nécessaire pour une réplication neuronale efficace et une réactivation efficace dans un modèle murin d'infection. Dans un premier volet du programme, la Pre Pearson veut déterminer les interactions génétiques et biochimiques contrôlant la fonction d'UL24, et dans un deuxième volet, elle utilisera ce gène comme modèle pour étudier la régulation post-transcriptionnelle des gènes viraux. Dans le laboratoire de la Pre Pearson, il a été découvert, par des expériences de microscopie confocale, qu'UL24 est nécessaire pour certaines modifications aux nucléoles observées chez la cellule hôte, et de plus, que ces changements semblent être importants pour la pathogenèse. Des études sont poursuivies pour déterminer comment ces modifications ont un impact sur l'infection aux niveaux moléculaire et cellulaire et dans l'organisme. Au cours des prochaines années, l'équipe de la Pre Pearson vise à identifier et à caractériser des interactions protéine-protéine et protéine-acides nucléiques importantes pour la réplication virale. Elle continuera à exploiter des techniques de bioimagerie pour étudier la relation virus-hôte et elle y ajoutera des études d'imagerie *in vivo*. Le but ultime de cette recherche est d'identifier les interactions intermoléculaires qui sont cruciales pour la pathogenèse du VHS-1 et qui constitueront de nouvelles cibles pharmacologiques pour la mise au point de thérapies anti-virales.

MARIE-ÉLISE
PARENT

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le programme de recherche de la Pre Marie-Élise Parent s'articule autour de l'étiologie du cancer, telle qu'étudiée à partir d'études épidémiologiques. Son projet de recherche principal consiste à évaluer, à l'aide d'une étude cas-témoins à base populationnelle, le rôle des habitudes de vie, des facteurs environnementaux et professionnels, ainsi que des facteurs de susceptibilité génétique, dans l'apparition du cancer de la prostate.

Cette vaste étude intitulée « PROtEuS » (« Prostate cancer and Environment Study ») a été financée par la Société canadienne du cancer. Environ 1 500 cas et 1 500 témoins ont été interrogés. Ce projet, de par la richesse de l'information environnementale qui y est recueillie, est tout à fait unique.

La Pre Parent participe parallèlement à trois autres études épidémiologiques en tant que chercheure principale. Le premier projet consiste en une série de sous-projets d'analyse des facteurs de risque professionnels et des facteurs rattachés au mode de vie dans le cadre d'une étude sur le cancer du poumon. La deuxième étude, intitulée « INTERPHONE », est une étude multicentrique faisant appel à la participation de treize pays, visant à étudier l'association entre l'utilisation des téléphones cellulaires, les radiations à faibles doses qui en émanent, et les risques de tumeurs du cerveau. Il s'agit de la plus importante étude épidémiologique jamais menée sur les risques potentiels rattachés à l'usage de téléphones cellulaires. Cette étude est en phase d'analyse et de publication. La troisième étude, intitulée « INTEROCC », vise cette fois à explorer le rôle des expositions chimiques et des radiations en milieu de travail sur l'incidence du cancer du cerveau. Cette étude réunit des collaborateurs provenant de huit pays.

Ce programme de recherche fait appel à l'utilisation d'approches méthodologiques avancées dans l'évaluation des expositions, notamment au niveau des produits chimiques et physiques auxquels les individus sont exposés dans leur environnement.

MARIE-CLAUDE ROUSSEAU

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Effets potentiels sur la santé d'une stimulation non spécifique du système immunitaire en bas âge par la vaccination avec le Bacille Calmette-Guérin (BCG). Plusieurs études suggèrent un lien entre la vaccination, les infections infantiles et certaines maladies inflammatoires et auto-immunes.

Certains ont observé que la vaccination au Bacille Calmette-Guérin (BCG) était associée à une diminution de l'incidence de l'asthme, expliquée hypothétiquement par des effets sur la maturation du système immunitaire.

Le vaccin BCG, un puissant stimulant de la réponse immune non spécifique, a été administré à la population québécoise dans le cadre d'un programme systématique de lutte contre la tuberculose entre 1949 et 1975. Grâce à une subvention de la Fondation canadienne pour l'innovation, le registre du BCG a été entièrement informatisé. L'équipe de la Pre Rousseau a mené des études portant sur la description des taux de vaccination, l'évaluation de la qualité de la numérisation du registre BCG et un appariement-pilote avec des bases de données médicales administratives. Deux études de cohorte rétrospectives d'envergure (n=70000) portant sur la vaccination BCG, impliquant des appariements avec des bases de données démographiques et médicales, sont en cours et s'intéressent respectivement à l'asthme infantile et au diabète de type 1. Le projet portant sur l'asthme comprend également une collecte de données directe auprès d'un sous-échantillon de sujets (n=1600) afin de documenter certains facteurs de confusion potentiels. La portée des connaissances qui seront acquises grâce à ces études dépassera largement le rôle de la vaccination BCG, en contribuant à une meilleure connaissance du rôle de l'immunostimulation en jeune âge et de facteurs liés à l'étiologie de maladies inflammatoires et auto-immunes.

Étude MuCOSAL. Presque tous les cancers oropharyngés se développent à partir de lésions blanches (leukoplasie) ou rouges (érythroplasie) communément retrouvées sur les surfaces intérieures de la bouche et de la gorge. Bien qu'environ 30 % de la population développe de telles lésions au cours de la vie, la probabilité qu'une lésion progresse vers un cancer invasif peut être faible ou élevée. Les travaux de l'équipe de la Pre Rousseau visent à étudier les facteurs moléculaires, infectieux et les habitudes de vie en relation avec le risque de cancer de l'oropharynx. Menée à Montréal, la présente étude pilote menée en collaboration avec la Pre Belinda Nicolau permettra d'établir et de valider les procédures de recrutement pour la composante canadienne de cette étude internationale. Quarante patients présentant de la leukoplasie ou érythroplasie de la cavité buccale seront recrutés au département d'Otorhino-laryngologie de l'Hôpital général juif. Ils participeront à une entrevue, à un examen clinique et fourniront des cellules buccales lors d'une rencontre initiale et de deux visites de suivi (6 et 12 mois plus tard). L'étude de facteurs génétiques, comportementaux, ainsi que la détection d'infections par le virus du papillome humain permettront de déterminer si un sous-groupe de patients possède un risque de cancer plus élevé. Les facteurs génétiques étudiés (expression des gènes et méthylation de l'ADN) constituent des biomarqueurs prometteurs pour identifier les lésions à risque de devenir cancéreuses.

Étude cas-témoins montréalaise sur le cancer du poumon. Cette étude vise une meilleure compréhension de l'étiologie du cancer du poumon. Environ 1200 patients nouvellement atteints de cette forme de cancer et 1500 témoins de la population générale ont été interrogés afin d'obtenir des informations concernant des facteurs sociodémographiques, les habitudes de vie ainsi qu'une description détaillée de leur histoire professionnelle. Une équipe de chimistes industriels de l'Institut a révisé l'histoire professionnelle et inféré l'exposition possible aux différents agents chimiques. Les analyses statistiques de cette vaste étude sont en cours. Trois thèmes généraux sont explorés : A) les expositions professionnelles et le cancer du poumon ; B) les expositions autres que professionnelles et le cancer du poumon ; C) les développements méthodologiques qui permettent des analyses de fond plus poussées.

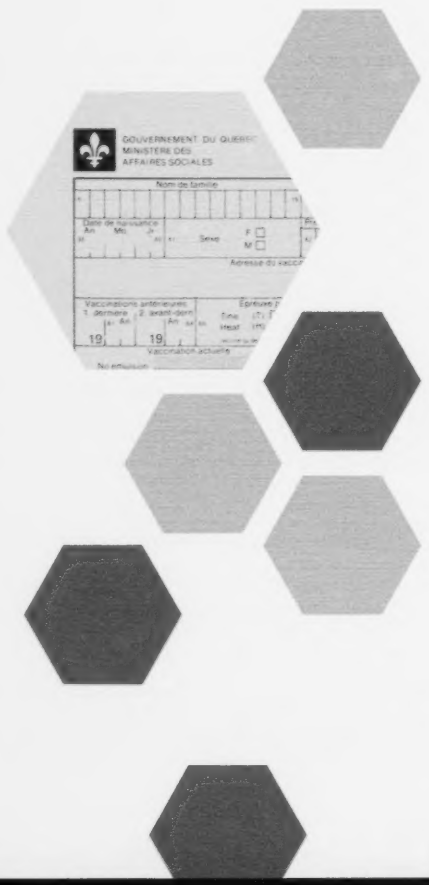
YVES ST-PIERRE

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

La métastasie est un processus multiséquentiel se déroulant en plusieurs étapes où les cellules cancéreuses vont subir des changements dans l'expression de leurs gènes suite, entre autres, aux interactions avec la matrice extracellulaire (MEC), les cellules endothéliales, les cellules péritumorales et les facteurs microenvironnementaux.

Ces interactions influencent la modulation de l'expression de certains gènes qui peuvent être impliqués dans la migration cellulaire, la prolifération cellulaire, la survie de la cellule, les interactions cellule-cellule ou cellule-matrice, l'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) ou encore dans les mécanismes d'évasion permettant d'échapper au système immunitaire.

Au cours des dernières années, l'équipe du Pr St-Pierre s'est consacrée à l'identification des gènes impliqués dans la progression tumorale et le processus métastatique. Ils ont porté une attention particulière aux gènes codant les métalloprotéases de la matrice (MMP) et pour les membres de la famille des galectines. Grâce à l'utilisation de modèles pré-cliniques et d'échantillons de patients atteints de différentes formes de cancer, dont le cancer du sein et les cancers hématologiques, le laboratoire du Pr St-Pierre vise spécifiquement à mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui régulent l'expression anormalement élevée de ces gènes dans les cellules cancéreuses et de comprendre comment ceux-ci influencent la métastasie.



PIERRE **TALBOT**

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Maladies neurologiques virales : le coronavirus et la sclérose en plaques.

Le programme de recherche du Pr Talbot vise à vérifier une hypothèse originale, dont l'ampleur des retombées en santé est potentiellement remarquable. Ses travaux ciblent le coronavirus, un virus apparemment bénin et très répandu, responsable du tiers des rhumes et dont un variant a causé le SRAS, la première pandémie infectieuse du 21e siècle. Ce virus serait impliqué dans le déclenchement de certains cas de maladies neurologiques de cause inconnue, telles la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou d'autres pathologies du système nerveux. D'ailleurs, le coronavirus cause, chez la souris de laboratoire, une maladie neurologique similaire à la sclérose en plaques, ce qui fournit un important modèle animal pour comprendre les mécanismes pathogéniques.

La sclérose en plaques (SP) constitue la maladie neurologique la plus répandue chez les jeunes adultes, atteignant une fréquence de 0,1 à 0,2 % dans les régions à haut risque comme le Canada et le nord des États-Unis et de l'Europe. Les causes de la maladie ne sont pas connues mais semblent inclure des facteurs génétiques et environnementaux, ces derniers probablement des virus. On suspecte qu'une ou des infection(s) bénigne(s) subie(s) avant l'adolescence déclenche(nt) la maladie chez des personnes génétiquement susceptibles, ce qui se manifeste notamment par des réactions auto-immunitaires dirigées contre des protéines de la gaine de myéline enrobant les fibres nerveuses dans le système nerveux central, ainsi que la dégénérescence des neurones.

Avec son équipe, le Pr Talbot a entre autres démontré au cours des dernières années que les coronavirus humains pouvaient provoquer des infections aiguës et persistantes de cellules du système nerveux, qu'ils infectent de façon persistante près de la moitié des cerveaux humains, et qu'ils provoquent des réactions neuroinflammatoires et neurodégénératives souvent associées à des maladies neurologiques, dont la SP.

Les travaux en cours au laboratoire de neuroimmunovirologie du Pr Talbot utilisent deux approches complémentaires de recherche pour en arriver à comprendre comment un virus respiratoire peut causer une maladie neurologique comme la SP et autres. D'une part, des cultures de cellules du système nerveux humain sont utilisées pour caractériser les conséquences de l'infection sur la cellule, notamment le neurone. D'autre part, un modèle animal, la souris, permet la caractérisation des déterminants moléculaires et cellulaires de l'interaction du virus avec les systèmes nerveux et immunitaire conduisant à la maladie neurologique.

PETER **TIJSSEN**

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les travaux de virologie moléculaire effectués dans le laboratoire du Pr Tijssen reposent sur l'étude des parvovirus ciblant autant les vertébrés que les invertébrés : A) Biologie moléculaire et cellulaire du parvovirus ; B) Utilisation des nanobiotechnologies dans l'étude des virus et inactivation de ceux-ci dans des produits thérapeutiques ; C) Services aux industries qui rencontrent des problèmes avec les parvovirus.

Base moléculaire du tropisme du parvovirus porcin (PPV). Le parvovirus porcin cause des problèmes de reproduction chez le porc. Afin de mieux comprendre le rôle des acides aminés caractérisant les virus pathogènes des virus inoffensifs chez l'animal, les travaux de l'équipe du Pr Tijssen ont pour objectif d'élucider quelles sont les interactions virus-cellules impliquant ces acides aminés. Leurs travaux ont démontré que les différences moléculaires qui caractérisent les souches de PPV sont uniquement localisées au sein des protéines structurales. L'équipe du Pr Tijssen a également déterminé la structure tridimensionnelle de ce parvovirus par cristallographie aux rayons-X. De plus, ils ont pu développer un système cellulaire *in vitro* permettant de distinguer la souche vaccinale (inoffensive) des souches pathogéniques. Ce système permet ainsi d'étudier la permissivité des cellules pour des souches chimériques et/ou mutantes produites en laboratoire. C'est ainsi que son équipe a démontré, par la construction de virus chimériques, qu'un maximum de trois acides aminés localisés dans VP1/2 sont nécessaires à la différence de permissivité observée. L'équipe du Pr Tijssen a aussi identifié une activité enzymatique dans la capside (phospholipase A2) qui est essentielle pour l'entrée du virus dans la cellule. De plus, le mécanisme global des étapes précoces de l'infection a été déterminé récemment. Actuellement, l'interaction avec les composants cellulaires et la morphogenèse virale est étudiée.

Structure, organisation génomique et stratégie de transcription des densovirus. Les densovirus sont des parvovirus infectant les insectes et sont très différents des parvovirus infectant les vertébrés. Les différences se situent autant au point de vue de l'organisation génomique que de la stratégie de transcription. L'équipe du Pr Tijssen a déterminé la structure quasi-atomique de trois densovirus et elle étudie présentement la régulation de la transcription des gènes de la capside virale ainsi que le tropisme de ces virus.

Nanoparticules et détection de virus. L'entrée dans la cellule et le transport intracellulaire des parvovirus ne sont pas totalement compris. L'équipe du Pr Tijssen veut déterminer le temps requis pour qu'un virus particulier traverse la membrane pour entrer dans la cellule. De plus, en ce qui concerne le transport intracellulaire, celui-ci doit être effectué à l'aide de moteurs cellulaires dynamiques. Cette équipe veut identifier des interactions entre le virus et ces moteurs cellulaires. L'objectif à court terme du projet de recherche est de développer une nouvelle génération de sondes avec des propriétés optiques excellentes, basées sur les nanoparticules fluorescentes. Ces nouvelles sondes seront utilisées pour visualiser et caractériser la cinétique du mouvement d'une seule particule virale dans une cellule sur une longue période de temps. Les objectifs à long terme seront d'améliorer les connaissances sur les nanocristaux émettant de la fluorescence, ainsi que les modifications de surface contrôlées d'une variété d'espèces « IP » et « NP-biospecies ». Ces connaissances ouvriront la porte à un large éventail d'applications biomédicales. Par exemple, les nanoparticules monofonctionnalisées avec une biomolécule unique d'intérêt ont un grand potentiel pour élucider des processus biologiques au niveau moléculaire. Les propriétés photoluminescentes de conjugués nanoparticules-virus les rendent idéales pour la photothérapie pour tuer les cellules tumorales.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2009-2010 DES CHERCHEURS
DE L'AXE « MALADIES INFECTIEUSES, IMMUNITÉ, CANCER ET ÉPIDÉMIOLOGIE »

Alatery, A., Tarrab, E., **Lamarre, A.**, and Basta, S. 2010. The outcome of cross-priming during virus infection is not directly linked to the ability of the antigen to be cross-presented. Eur. *J. Immunol.* 40 (8):2190-2199.

Aubé, C., Bélanger, S. D., and **St-Pierre, Y.** 2010. Lymphoma cells contribute to the augmentation of plasma sL-selectins in the serum of lymphoma-bearing mice. *Leukemia and Lymphoma* 51 (1):125-131.

Axelsson, F., Persson, J., Moreau, E., Côté, M. H., **Lamarre, A.**, and Ohlin, M. 2009. Novel antibody specificities targeting glycoprotein B of cytomegalovirus identified by molecular library technology. *New Biotechnology* 25 (6):429-436.

Ayari, S., Dussault, D., Millette, M., Hamdi, M., and **Lacroix, M.** 2009. Changes in membrane fatty acids and murein composition of Bacillus cereus and Salmonella Typhi induced by gamma irradiation treatment. *International Journal of Food Microbiology* 135 (1):1-6.

Baldwin, C., Millette, M., Oth, D., Ruiz, M. T., Luquet, F. M., and **Lacroix, M.** 2010. Probiotic Lactobacillus acidophilus and L. casei mix sensitize colorectal tumoral cells to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Nutrition and Cancer* 62 (3):371-378.

Baquerizo-Audiot, E., Abd-Alla, A., Jousset, F. X., Cousserans, F., **Tijssen, P.**, and Bergoin, M. 2009. Structure and expression strategy of the genome of Culex pipiens densovirus, a mosquito densovirus with an ambisense organization. *Journal of Virology* 83 (13):6863-6873.

Benedetti, A., **Parent, M-E.**, and Siemiatycki, J. 2009. Lifetime consumption of alcoholic beverages and risk of 13 types of cancer in men: Results from a case-control study in Montreal. *Cancer Epidemiology* 32 (5-6):352-362.

Bertrand, L., Leiva-Torres, G. A., Hyjazie, H., and **Pearson, A.** 2010. Conserved residues in the UL24 protein of herpes simplex virus 1 are important for dispersal of the nucleolar protein nucleolin. *Journal of Virology* 84 (1):109-118.

Beveridge, R., Pintos, J., **Parent, M-E.**, Asselin, J., and Siemiatycki, J. 2010. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium vi, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *American Journal of Industrial Medicine* 53 (5):476-485.

Bleau, C., Monges, A., Rashidan, K., Laverdure, J. P., **Lacroix, M.**, Van Calsteren, M. R., Millette, M., Savard, R., and Lamontagne, L. 2009. Intermediate chains of exopolysaccharides from Lactobacillus rhamnosus RW-9595M increase IL-10 production by macrophages. *Journal of Applied Microbiology* 108 (2):666-675.

Caillet, S., Ursachi, L., **Shareck, F.**, and **Lacroix, M.** 2009. Effect of gamma radiation and oregano essential oil on murein and ATP concentration of staphylococcus aureus. *Journal of Food Science* 74 (9):M499-M508.

Cotton, S., Grangeon, R., Thivierge, K., Mathieu, I., Ide, C., Wei, T., Wang, A., and **Laliberté, J-F.** 2009. Turnip mosaic virus RNA replication complex vesicles are mobile, align with microfilaments and are each derived from a single viral genome. *Journal of Virology* 83 (20):10460-10471.

Czachorowski, M., Lam-Yuk-Tseung, S., **Cellier, M.**, and Gros, P. 2009. Transmembrane topology of the mammalian Slc11a2 iron transporter. *Biochemistry* 48 (35):8422-8434.

Dehkharghanian, M., **Lacroix, M.**, and Vijayalakshmi, M. A. 2009. Antioxidant properties of green tea polyphenols encapsulated in caseinate beads. *Dairy Science and Technology* 89 (5):485-499.

Dehkharghanian, M., Salmieri, S., **Lacroix, M.**, and Vijayalakshmi, M. A. 2009. Erratum: Antioxidant properties of green tea polyphenols encapsulated in caseinate beads (Dairy Science and Technology (2009) 89 (485-499)). *Dairy Science and Technology* 89 (6):627.

Demers, M., Couillard, J., Giglia-Mari, G., Magnaldo, T., and **St-Pierre, Y.** 2009. Increased galectin-7 gene expression in lymphoma cells is under the control of DNA methylation. Biochemical and *Biophysical Research Communications* 387 (3):425-429.

El-Zein, M., **Parent, M-E.**, Benedetti, A., and Rousseau, M. C. 2010. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Epidemiology* 39 (2):469-486.

El-Zein, M., **Parent, M-E.**, Ka, K., Siemiatycki, J., St-Pierre, Y., and Rousseau, M. C. 2010. History of asthma or eczema and cancer risk among men: A population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 104 (5):378-384.

Favreau, D. J., Desforges, M., St-Jean, J. R., and **Talbot, P. J.** 2009. A human coronavirus OC43 variant harboring persistence-associated mutations in the S glycoprotein differentially induces the unfolded protein response in human neurons as compared to wild-type virus. *Virology* 395 (2):255-267.

Grangeon, R., Cotton, S., and **Laliberté, J-F.** 2010. A model for the biogenesis of Turnip mosaic virus replication factories. *Communicative and Integrative Biology* 3 (4):1-3.

Guévin, C., **Lamarre, A.**, and **Labonté, P.** 2009. Novel HCV replication mouse model using human hepatocellular carcinoma xenografts. *Antiviral Research* 84 (1):14-22

Han, J., Bourgeois, S., and **Lacroix, M.** 2009. Protein-based coatings on peanut to minimise oil migration. *Food Chemistry* 115 (2):462-468.

Hardy, P. O., Diallo, T. O., Matte, C., and **Descoteaux, A.** 2009. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase and p38 mitogen- activated protein kinase in the regulation of protein kinase C-alpha activation in interferon-gamma-stimulated macrophages. *Immunology* 128 (1):e652-e660.

Huang, T. S., Wei, T., **Laliberté, J-F.**, and Wang, A. 2009. A host RNA helicase-like protein, AtRH8, interacts with the potyviral genome-linked protein, VPg, associates with the virus accumulation complex, and is essential for infection. *Plant Physiology* 152(1):255-66.

Ka, K., **Rousseau, M. C.**, and **Nicolau, B.** 2009. Supportive periodontal care for patients with chronic periodontitis may produce better clinical outcomes when delivered by a specialist instead of a general practitioner, but at a higher cost. *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 9 (4):231-233.

Kobinger, G. P., Meunier, I., Patel, A., Pillet, S., Gren, J., Stebner, S., Leung, A., Neufeld, J. L., Kobasa, D., and **von Messling, V.** 2010. Assessment of the efficacy of commercially available and candidate vaccines against a pandemic H1N1 2009 virus. *Journal of Infectious Diseases* 201 (7):1000-1006.

Koushik, A., **Parent, M-E.**, and Siemiatycki, J. 2009. Characteristics of menstruation and pregnancy and the risk of lung cancer in women. *International Journal of Cancer* 125 (10):2428-2433.

Labonté, P., Begley, S., Guévin, C., Asselin, M. C., Nassoury, N., Mayer, G., Prat, A., and Seidah, N. G. 2009. PCSK9 impedes hepatitis C virus infection in vitro and modulates liver CD81 expression. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 50 (1):17-24.

Lacroix, M., Caillet, S., and **Shareck, F.** 2009. Bacterial radiosensitization by using radiation processing in combination with essential oil: Mechanism of action. *Radiation Physics and Chemistry* 78 (7-8):567-570.

Lacroix, M., Turgis, M., Borsa, J., Millette, M., Salmieri, S., Caillet, S., and Han, J. 2009. Applications of radiation processing in combination with conventional treatments to assure food safety: New development. *Radiation Physics and Chemistry* 78 (11):1015-1017.

Leiva-Torres G. A., Rochette, P.-A., and **Pearson, A.** 2010. Differential importance of highly conserved residues in UL24 for herpes simplex virus 1 replication in vivo and reactivation. *Journal of General Virology* 91 (Pt 5): 1109-16.

Lymberopoulos, M. H., and **Pearson, A.** 2010. Relocalization of upstream binding factor to viral replication compartments is UL24 independent and follows the onset of herpes simplex virus 1 DNA synthesis. *Journal of Virology* 84 (9):4810-4815.

Meunier, I., Pillet, S., Simonsen, J. N., and **von Messling, V.** 2010. Influenza pathogenesis: Lessons learned from animal studies with H5N1, H1N1 Spanish, and pandemic H1N1 2009 influenza. *Critical Care Medicine* 38 (4 Suppl):e21-29.

Orthwein, A., Patenaude, A.-M., Affar, E.-B., **Lamarre, A.** Young, J. and Di Noia, J. M. 2010. Hsp90 determines the steady state levels of functional activation induced deaminase. *J. Exp. Med.* (sous presse).

Pillet, S., Svitek, N., and **von Messling, V.** 2009. Ferrets as a model for morbillivirus pathogenesis, complications, and vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 330:73-87.

Pillet, S., and **von Messling, V.** 2009. Canine distemper virus selectively inhibits apoptosis progression in infected immune cells. *Journal of Virology* 83 (12):6279-6287.

Pintos, J., **Parent, M-E.**, Case, B. W., **Rousseau, M. C.**, and Siemiatycki, J. 2009. Risk of mesothelioma and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: Evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 51 (10):1177-1184.

Rouxel, R. N., Svitek, N., and **von Messling, V.** 2009. A chimeric measles virus with canine distemper envelope protects ferrets from lethal distemper challenge. *Vaccine* 27 (36):4961-4966.

Rudd, P. A., Bastien-Hamel, L.-E., and **von Messling, V.** 2010. Acute canine distemper encephalitis is associated with rapid neuronal loss and local immune activation. *Journal of General Virology* 91 (Pt 4):980-989.

Sabato, S. F., Silva, J. M., Cruz, J. N., Broisler, P. O., Rela, P. R., Salmieri, S., and **Lacroix, M.** 2009. Advances in commercial application of gamma radiation in tropical fruits at Brazil. *Radiation Physics and Chemistry* 78 (7-8):655-658.

Sawatsky, B., and **von Messling, V.** 2010. Canine distemper viruses expressing a hemagglutinin without N-glycans lose virulence but retain immunosuppression. *Journal of Virology* 84 (6):2753-2761.

Senna, M. M., Salmieri, S., El-Naggar, A. W., Safrany, A., and **Lacroix, M.** 2010. Improving the compatibility of Zein/Poly(vinyl alcohol) Blends by gamma irradiation and graft copolymerization of acrylic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 58 (7):4470-4476.

Siddiqui, S., Tarrab, E., **Lamarre, A.**, and Basta, S. 2010. Altered immunodominance hierarchies of CD8+ T cells in the spleen after infection at different sites is contingent on high virus inoculum. *Microbes and Infection* 12 (4):324-330.

St-Pierre, Y., Biron-Pain, K., Campion, C., Lavoie, G., Bouchard, F., and Couillard, J. 2009. Potential directions for drug development against galectin-7 in cancer. *Expert Opinion on Drug Discovery* 4 (6):611-620.

Szelei, J., Liu, K., Li, Y., Fernandes, S., and **Tijssen, P.** 2010. Parvovirus 4-like virus in blood products. *Emerging Infectious Diseases* 16 (3):561-564.

Tiemi Shio, M., Eisenbarth, S. C., Savaria, M., Vinet, A. F., Bellemare, M. J., Harder, K. W., Sutterwala, F. S., Bohle, D. S., **Descoteaux, A.**, Flavell, R. A., and Olivier, M. 2009. Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases. *PLoS Pathogens* 5 (8) e1000559.

Turgis, M., Han, J., Caillet, S., and **Lacroix, M.** 2009. Antimicrobial activity of mustard essential oil against Escherichia coli O157:H7 and Salmonella typhi. *Food Control* 20 (12):1073-1079.

Turgis, M., Han, J., Millette, M., Salmieri, S., Borsa, J., and **Lacroix, M.** 2009. Effect of selected antimicrobial compounds on the radiosensitization of Salmonella Typhi in ground beef. *Letters in Applied Microbiology* 48 (6):657-662.

Vinet, A. F., and **Descoteaux, A.** 2009. Large scale phagosome preparation. *Methods in molecular biology* 531:329-346.

Vinet, A. F., and **Descoteaux, A.** 2010. [Leishmania donovani delays phagolysosomal acidification]; Leishmania donovani induit un défaut d'acidification du phagosome. *Médecine sciences : M/S* 26 (3):227-228.

Vinet, A. F., Fukuda, M., Turco, S. J., and **Descoteaux, A.** 2009. The Leishmania donovani lipophosphoglycan excludes the vesicular proton-ATPase from phagosomes by impairing the recruitment of Synaptotagmin *V. PLoS Pathogens* 5 (10) e1000628.

Wei, T., Huang, T. S., McNeil, J., **Laliberté, J-F.**, Hong, J., Nelson, R. S., and Wang, A. 2010. Sequential recruitment of the endoplasmic reticulum and chloroplasts for plant potyvirus replication. *Journal of Virology* 84 (2):799-809.

LES AXES DE RECHERCHE

AXE « TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE ET PHARMACOCHIMIE »

La toxicologie et la pharmacologie portent sur les mécanismes d'action de substances toxiques ou médicamenteuses chez les organismes. La santé des populations par le biais de stratégies thérapeutiques, de même que la contamination de l'environnement par les polluants constituent de profondes préoccupations pour notre société.

En effet, en lien avec la toxicologie, les activités industrielles, agricoles et municipales ont contribué, et continuent toujours de le faire, au déversement de quantités importantes de polluants dans l'environnement. L'introduction dans la nature d'un grand nombre de produits toxiques perturbe les écosystèmes et entraîne des conséquences sérieuses sur la nature et la vie humaine. Ces polluants ont fréquemment le potentiel de provoquer l'apparition de maladies, telles que des perturbations du développement fœtal, des troubles des divers systèmes physiologiques dont notamment les systèmes reproducteur, nerveux et immunitaire et l'induction de pathologies, telles que le cancer, l'infertilité et la susceptibilité aux maladies infectieuses. De façon similaire, la pharmacologie étudie les propriétés de diverses molécules mais cette fois-ci dans une optique thérapeutique. Comprendre les activités biologiques de molécules naturelles ou de synthèse constitue un jalon important dans la mise en place de moyens pour combattre les maladies. Cette compréhension s'étale sur un large spectre allant de l'évaluation des effets à l'échelle moléculaire, en passant par la description des transformations métaboliques des médicaments et allant jusqu'à l'études des voies de signalisation cellulaire impliquées dans l'initiation des effets bénéfiques des remèdes.

Les travaux des professeurs de cet axe contribuent ainsi au développement d'outils pouvant servir à mieux saisir les modes d'action aux niveaux cellulaire, moléculaire et systémique des contaminants environnementaux ou d'agents actifs dont les usages peuvent être à des fins thérapeutiques, diagnostiques ou même de performance, comme on peut le voir par exemple dans le cas du dopage sportif. Leurs interventions scientifiques ont donc des conséquences directes sur l'amélioration du milieu de vie et les progrès dans le domaine biomédical, tant dans une perspective de prévention que de thérapie.

De façon plus précise, nous pouvons souligner que les professeurs oeuvrant dans cet axe de recherche focalisent en particulier sur les effets des contaminants sur la reproduction et l'infertilité, la toxicologie de la grossesse et du développement, l'immunotoxicologie et l'inflammation, la cancérogenèse du foie et du sein, le développement d'hormones peptidiques à usage diagnostique et/ou thérapeutique, de même que sur les usages illicites de médicaments et drogues, notamment dans une perspective de dopage sportif ou d'amélioration de performance.

Liste des professeurs œuvrant dans cet axe	
Christiane Ayotte	Michel Fournier
Jacques Bernier	Denis Girard
Michel Charbonneau	Charles Ramassamy
Daniel Cyr	J. Thomas Sanderson
Patrick J. Devine	Cathy Vaillancourt
Alain Fournier	

CHRISTIANE **AYOTTE**

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le laboratoire de contrôle du dopage a opéré pour la durée des Jeux Olympiques et Paralympiques de 2010 un laboratoire satellite temporaire construit et équipé à cette fin sous l'anneau de patinage de vitesse de Richmond en Colombie britannique avec un budget de près de 8 millions, excluant la construction qui relevait du comité organisateur des Jeux.

Seuls deux Jeux olympiques ont été tenus au Canada et les tests furent confiés à l'INRS en 1976 comme en 2010. Trente-quatre ans séparent la création du laboratoire de l'INRS-Santé et les 250 analyses effectuées lors des Jeux de Montréal, des 2200 tests urinaires et sanguins effectués en février et mars derniers lors des Jeux de Vancouver. Aujourd'hui, le laboratoire de l'INRS est non seulement le second plus important au monde en terme du nombre d'échantillons qui y sont analysés, échantillons qui proviennent en majorité de l'étranger, fédérations internationales, ligues professionnelles nord-américaines, mais il est également reconnu pour ses contributions à l'avancement des connaissances en ce domaine. Doté d'un système qualité dont la conception et les outils développés sont connus pour être parmi les meilleurs au monde, la réputation du laboratoire s'est également définie par la solidité des résultats qui y sont produits et qui n'ont jamais été invalidés.

Les méthodes employées au laboratoire, certaines datant des années 1970 furent mises à jour, combinées en prenant avantage des capacités des instruments de pointe qui ont été choisis pour les installations de Richmond. De nouveaux tests faisant appel aux techniques de chimie analytique et biologie moléculaire furent également développés et validés afin de couvrir les dernières additions à la liste de substances (médicaments, drogues d'abus, hormones glycoprotéiques etc) et méthodes (transfusions sanguines, manipulation etc) interdites. Les seuils de détection de la majorité des substances ont pu être améliorés sensiblement (quelques picogrammes par millilitres). Toutes ces procédures durent être auditées et inscrites à la portée de l'accréditation ISO 17025 des deux laboratoires, tel que le requiert l'Agence mondiale antidopage.

Près de 2500 tests urinaires et sanguins furent effectués jour et nuit en février et mars 2010 à Richmond, plus de 3400 durant ce temps à Laval. Ce ne fût possible que grâce au talent et à l'expertise du personnel du laboratoire, secondé par une équipe de vingt-cinq stagiaires (étudiants de l'Institut, des professionnels des laboratoires européens, des employés du secteur privé) recrutés et formés dans les mois précédent les Jeux. Tous ont ainsi grandement contribué au succès des tests qui furent décrits comme ayant été impeccables.

Une subvention de 1,4 millions de dollars de Sport Canada a permis à la fin des Jeux de compléter les sommes nécessaires à l'acquisition des instruments de Richmond qui sont maintenant utilisés à Laval ; notre laboratoire est ainsi équipé des plus récentes technologies et peut faire face aux défis des prochaines années. L'équipe du laboratoire est composée de 12 Ph.D., M. Sc. et B.Sc., 10 techniciens et agents de recherche, 4 stagiaires postdoctoraux, étudiants à la maîtrise et au doctorat, complétée par des stagiaires des universités et collèges du Québec. Tous partagent la même fierté et investissent le meilleur d'eux-mêmes ; cela vaut la peine d'être souligné.

JACQUES **BERNIER**

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le système immunitaire est essentiel à la survie. La modulation de son fonctionnement par différents types de stress est responsable de l'apparition de vulnérabilité aux infections et à l'apparition de cancer. Les expositions à un stress sévère physique ou répété par des contaminants de l'environnement ont été démontrées comme étant un facteur pouvant perturber le bon fonctionnement de ce système.

Deux grands thèmes gravitant autour de la compréhension des immunomodulations par des stress font l'objet des travaux de recherche du laboratoire du Pr Bernier. Le premier a pour objectif de comprendre comment un stress physique sévère peut être responsable de l'apparition de vulnérabilité de l'organisme à des infections pouvant conduire à une septicémie. Les grands brûlés ont des troubles complexes de l'immunité dont les conséquences sont parfois fatales. L'étude des changements de la défense immune suite à ce type de traumatisme est importante afin de contrôler le nombre d'épisodes infectieux et l'apparition d'éventuel choc septique. Les glucocorticoïdes ont une influence négative sur le fonctionnement du système immunitaire. Une élévation de la concentration plasmatique de cette classe d'hormones modifie la capacité des lymphocytes à exercer leur fonction normale et peut causer leur élimination. D'autre part, ces hormones ont aussi un rôle important pour le contrôle de la réponse immunitaire. Les travaux de l'équipe du Pr Bernier ont pour objectif de déterminer les relations entre le traumatisme par brûlure, la régulation des niveaux de cortisol actif et le statut de la réponse immunitaire. De plus, l'expression chez les lymphocytes d'enzyme responsable de l'activation et de l'inactivation du cortisol (11betaHSD1, 11betaHSD2) a été mise en évidence et fait l'objet d'étude afin de comprendre l'importance de ces enzymes dans l'élimination de cette classe de cellules. L'établissement d'un phénomène de corticorésistance des lymphocytes à la suite de la phase aiguë de production a été démontré. La relation et la régulation du cortisol en période post-traumatique semblent des éléments clés dans l'immunomodulation chez les grands brûlés. Une seconde caractéristique des brûlures sévères est d'engendrer un stress oxydatif intense pouvant aussi être responsable de l'immunosuppression. L'équipe du Pr Bernier a démontré qu'il y a, en réponse au stress oxydatif suite à une brûlure, l'expression anormale du transporteur de cystine (XcT) chez les lymphocytes. L'expression de XcT est responsable d'une augmentation accrue de la sensibilité des lymphocytes à être activés et peut conduire par la suite à leur paralysie fonctionnelle. Des travaux sont présentement en cours afin de déterminer les facteurs responsables de cette expression anormale de ce type de récepteurs. À la suite d'un traumatisme par brûlure, un support nutrition entérale précoce a été démontré comme étant bénéfique pour le rétablissement du patient. En collaboration avec le Centre des grands brûlés de Montréal situé au CHUM, le Pr Bernier étudie l'effet de l'administration d'un supplément de glutamine, un acide aminé non essentiel, sur le maintien des fonctions du système immunitaire des grands brûlés. Lors d'une étude exploratoire, il a été démontré qu'un supplément en glutamine permettait de protéger les lymphocytes T, de diminuer le nombre de bactériémies et de réduire la morbidité de cette pathologie. Une étude multicentrique impliquant des hôpitaux du Canada et des États-Unis est présentement en cours afin de confirmer l'effet bénéfique de la glutamine et pour établir le mécanisme d'action de cet acide aminé sur les lymphocytes.

JACQUES
BERNIER (SUITE)

Le second thème s'intéresse au stress résultant de l'exposition à des contaminants de l'environnement sur le maintien du bon fonctionnement des cellules immunitaires. L'utilisation de lignées de lymphocytes T ou de cellules T, purifiées à partir de sang ou d'organes d'organismes vivants, permet à l'équipe du Pr Bernier de bien cibler l'action d'un xénobiotique sur ces cellules. Présentement, la toxicité de différents types de nanoparticules fait l'objet d'études. Ces études sur les mécanismes d'action des xénobiotiques permettront d'une part d'établir les risques d'exposition et d'autre part, de comprendre comment ces composés interfèrent avec le fonctionnement cellulaire. L'apoptose des lymphocytes est aussi un champ d'intérêt du laboratoire. Plus spécifiquement, la régulation de l'activation d'une endonucléase, le DFF, est le point d'intérêt. Le DFF est activé lors de l'apoptose induite par des stimuli naturels, des agents toxiques et des drogues utilisées en chimiothérapie. Le rôle de cette endonucléase est de fragmenter la molécule d'ADN afin d'éviter le transfert de certains gènes entre cellules et/ou pour éviter le déclenchement d'une réponse immunitaire qui pourrait devenir néfaste pour l'organisme. L'objectif de ce projet de recherche est d'établir les mécanismes de régulation de l'activité de cette endonucléase. L'absence d'activité du DFF est associée dans plusieurs types de cancer avec une résistance aux traitements. Il est donc important d'établir comment cette endonucléase est contrôlée afin de restaurer son activité et d'augmenter l'efficacité des traitements.

MICHEL
CHARBONNEAU

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les intérêts de recherche du Pr Charbonneau portent sur la toxicologie environnementale et la pharmacologie. Rappelons que la toxicologie est l'étude des effets nocifs des substances chimiques et des agents physiques sur les organismes biologiques, et que nos sociétés modernes s'inquiètent des perturbations de la santé humaine qui peuvent être causées par les substances chimiques présentes dans l'environnement.

Le Pr Charbonneau s'intéresse en particulier aux mécanismes d'action de certains agents chimiques aux niveaux cellulaire et moléculaire. La formation et le traitement du cancer sont au centre de ses activités. Ainsi, il a mis au point, en collaboration avec des collègues de l'Hôpital Ste-Justine, une nouvelle thérapie combinatoire du cancer pour laquelle des demandes de brevet ont été déposées. Des études cliniques sont en cours pour en démontrer l'efficacité chez les patients atteints du cancer du poumon à petites cellules. Ce traitement est aussi efficace *in vitro* contre les cellules cancéreuses humaines du colon et du sein, les cellules leucémiques, ainsi que contre certaines cellules cancéreuses résistantes à la chimiothérapie classique.

L'équipe de recherche du Pr Charbonneau étudie présentement le rôle des contaminants de l'environnement dans le développement de cancer du sein. Deux grandes approches sont utilisées, soit la modélisation de l'exposition aux polluants pour des études chez des populations de femmes et l'utilisation des cellules humaines en culture pour démontrer l'activité des contaminants environnementaux dans le processus de cancérogenèse. La modulation d'une enzyme cruciale impliquée dans la longévité cellulaire, la télomérase, est étudiée dans ce contexte. Ces travaux ont notamment permis de démontrer un rôle anticancer de certains composés chimiques via l'activation d'un récepteur cellulaire spécifique.

L'étude des mécanismes d'action a aussi amené le Pr Charbonneau à découvrir une nouvelle thérapie combinatoire contre la maladie d'Alzheimer pour laquelle des demandes de brevet ont été déposées. Des démarches sont en cours pour en démontrer l'efficacité chez l'humain.

L'équipe du Pr Charbonneau s'intéresse aux risques chimiques à la santé humaine. En collaboration avec un collègue américain, le Dr Sydney Finkelstein, il a obtenu des données qui démontrent une corrélation géospatiale entre la contamination des puits d'eau potable et des profils de mutation de l'ADN prélevé dans les biopsies de tissus cancéreux de citoyens exposés au trichloroéthylène dans la région de Shannon, Québec. Par ailleurs, les données de l'équipe du Pr Charbonneau sur la cancérogenèse induite par l'exposition orale à la microcystine-LR, la toxine principale des cyanobactéries (algues bleu-vert), ont été utilisées par Santé Canada pour valider la norme canadienne acceptable dans l'eau potable pour ce produit. Finalement, en collaboration avec le Pr Robert Tardif de l'Université de Montréal, l'équipe du Pr Charbonneau est pionnière dans l'étude des effets pulmonaires des vapeurs d'éthanol qui résultent de l'addition de ce dernier à l'essence à moteur. Ils tentent présentement de déterminer si les sujets asthmatiques sont plus vulnérables aux effets pulmonaires des vapeurs environnementales d'éthanol combinées à d'autres polluants atmosphériques.

DANIEL
CYR

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

L'équipe du Pr Cyr s'intéresse à comprendre le rôle des interactions cellule-cellule dans l'épididyme et leur importance dans la création d'un environnement dans la lumière de l'épididyme qui est propice à la maturation des spermatozoïdes. Le Pr Cyr étudie également les effets des contaminants environnementaux sur les interactions intercellulaires et sur le développement et la fonction reproductrice mâle.

Régulation de la communication intercellulaire. Les jonctions lacunaires, ou jonctions gap, sont des structures essentielles qui permettent la communication directe entre les cellules avoisinantes. La communication intercellulaire est donc un élément critique afin de coordonner les fonctions cellulaires à l'intérieur d'un épithélium complexe. Dans le tractus reproducteur mâle, les jonctions lacunaires sont essentielles pour échanger les messagers intracellulaires nécessaires à la spermatogenèse dans le testicule et la coordination de la maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme. Un aspect crucial dans la maturation des spermatozoïdes est le fait que l'épithélium de l'épididyme doit coordonner les fonctions des différents segments de l'épididyme afin de modifier l'environnement de la lumière propice à la maturation des spermatozoïdes. Les objectifs de recherche du Pr Cyr sont de comprendre le rôle et la régulation de la communication intercellulaire dans l'épididyme et de préciser le rôle de cette communication intercellulaire dans le processus de maturation des spermatozoïdes. Ses recherches focalisent sur la régulation des protéines responsables de la formation de jonctions lacunaires, les connexines, et leur régulation dans l'épididyme.

Les jonctions serrées et la barrière hémato-épididymaire. La création de microenvironnements dans des systèmes biologiques est cruciale pour le développement et les fonctions de cellules spécialisées à l'intérieur d'organismes complexes. Ces microenvironnements sont créés par les jonctions serrées entre les cellules adjacentes qui forment une barrière étanche et obligent donc le transport sélectif des molécules à travers des cellules, créant ainsi des environnements spécifiques qui diffèrent du sang. Les barrières cellulaires sont présentes dans plusieurs organes dont le cerveau, la rétine, le thymus, les intestins, le rein ainsi que dans le tractus reproducteur mâle où il existe des barrières cellulaires dans le testicule et l'épididyme. La compréhension de la régulation des protéines responsables de la formation de ces barrières est nécessaire, car les jonctions serrées sont rapidement modulées dans plusieurs maladies dont la maladie de Crohn, des maladies rénales, l'asthme, la fibrose kystique et le cancer du sein. Dans le système reproducteur mâle, les microenvironnements formés par les cellules de Sertoli dans le testicule sont essentiels à la spermatogenèse, tandis que dans l'épididyme, les jonctions serrées permettent la formation de microenvironnements nécessaires à la maturation des spermatozoïdes. Même si l'infertilité masculine est le résultat de multiples causes, des études chez le rat indiquent qu'il existe une perte de fonctions des jonctions serrées dans l'épididyme au cours du vieillissement. À cause de la nature critique des jonctions serrées dans les processus physiologiques normaux ainsi que dans diverses pathologies, dont l'infertilité masculine, les objectifs de recherche de l'équipe du Pr Cyr visent à identifier les facteurs qui régulent la formation des jonctions serrées et à comprendre les mécanismes cellulaires par lesquels ces facteurs modulent l'expression des gènes qui codent pour les protéines impliquées dans la formation de la barrière hemato-épididymaire.

Effets des modulateurs endocriniens sur la reproduction des poissons. Des études du laboratoire du Pr Cyr ont démontré une importante contamination aux estrogènes dans le Saint-Laurent à proximité de l'Île de Montréal. Même si l'équipe du Pr Cyr a caractérisé l'étendue de cette contamination qui semble provenir de différentes sources dont les effluents municipaux de la ville de Montréal et de la rivière des Outaouais, la contamination d'écosystème aquatique par les substances estrogéniques peut être causée par différentes classes de produits chimiques. Nous pouvons déterminer l'étendue de la contamination par les xénoestrogènes en mesurant la vitellogénine hépatique chez les poissons immatures et chez les mâles. Toutefois, il y a peu d'informations sur les conséquences de cette contamination sur la physiologie des poissons qui habitent ces eaux. Une des difficultés à déterminer les effets des contaminants sur la physiologie reproductrice des poissons, est le fait que peu de marqueurs cellulaires et moléculaires pouvant prédire le dysfonctionnement physiologique des systèmes reproducteurs sont disponibles. L'objectif de ces études est de développer de nouveaux outils cellulaires et moléculaires afin de mieux caractériser les effets des contaminants environnementaux sur la reproduction des poissons. Ceux-ci incluent des marqueurs de différenciation sexuelle, de spermatogenèse et de stéroïdogenèse. En couplant l'expression de ces marqueurs avec des indicateurs de physiologie cellulaire, dont les interactions cellule-cellule, l'équipe du Pr Cyr pourra développer de nouvelles approches afin de mieux comprendre les mécanismes d'action des modulateurs endocriniens dans l'écosystème aquatique.

PATRICK J.
DEVINE

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

La recherche du Pr Devine vise à mieux comprendre le système reproducteur et les effets de produits toxiques sur ce système. Son équipe évalue si les mécanismes de réparation ou/et de surveillance des chromosomes sont actifs chez l'oocyte en utilisant différents produits chimiques (médicaments, polluants).

L'équipe du Pr Devine étudie également les facteurs de croissance produits par l'ovaire (l'hormone antimüllérienne) qui établissent un équilibre chez les follicules ovariens, et qui sont utiles pour mesurer le taux de follicules chez la femme. Enfin, l'équipe du Pr Devine surveille la santé du bassin de la rivière Yamaska en regardant le système reproducteur chez le ouaouaron en collaboration avec d'autres chercheurs de l'INRS et des équipes de l'UQAM.

ALAIN
FOURNIER

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les peptides constituent une classe de molécules biologiques possédant diverses fonctions. Ainsi, ils peuvent agir comme hormones, facteurs de croissance, agents de signalisation cellulaire, antibiotiques, neurotransmetteurs, neuromodulateurs, etc. Ce spectre d'activités de même que la spécificité des peptides et leur puissance d'action en font des constituants biologiques dont la détermination des rôles précis constitue un objectif majeur dans le domaine biomédical.

Ainsi, la compréhension de leur mode d'action à l'échelle moléculaire représente un élément essentiel à l'identification de sondes biologiques du fonctionnement et du développement des organismes, en plus de faciliter la mise au point de dérivés peptidiques ou peptidomimétiques potentiellement utiles comme outils pharmacologiques ou agents thérapeutiques.

Les travaux du Pr Fournier ciblent donc certaines familles de peptides caractérisées entre autres par le rôle unique qu'elles jouent au niveau des systèmes nerveux, endocrinien et cardio-vasculaire. Le Pr Fournier souhaite ainsi mieux définir les fonctions biologiques associées à certaines familles de peptides dans des états physiologiques normaux et pathologiques. De plus, les composés polypeptidiques étudiés servent de peptides-modèles pour l'établissement de caractéristiques structurales et biologiques de base, estimées par diverses méthodes spectroscopiques, théoriques et pharmacologiques. Des dérivés synthétiques comportant des modifications chimiques sont alors assemblés puis évalués biologiquement afin d'explorer plus à fond certains paramètres structuraux des molécules.

MICHEL
FOURNIER

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Immunotoxicologie de l'environnement

Un polluant de l'environnement, ou xénobiotique, peut, par diverses voies, intoxiquer un organisme et affecter de manière néfaste son système immunitaire et par conséquence ses mécanismes de résistance. L'organisme peut alors devenir plus susceptible à des infections virales, bactériennes et aux cancers.

Le Pr Fournier a élaboré un programme dans le but d'étudier cette question de plus en plus cruciale. Il s'agit tout d'abord d'évaluer les effets de toxiques modèles sur la plupart des composantes du système immunitaire. Les substances étudiées sont des xénobiotiques présents dans notre environnement tels : les insecticides (organochlorés, organophosphorés et carbamates), les herbicides, les métaux lourds (particulièrement le cadmium et le mercure) et les nanoparticules. Le premier volet des recherches consiste à étudier le potentiel immunotoxique de ces composés dans des modèles murins, afin de mettre en évidence des marqueurs de toxicité applicables à la faune ou à l'humain.

Le deuxième volet de ces travaux se situe sur le plan de la vérification des données obtenues au laboratoire, chez des espèces de terrain dans les conditions naturelles d'exposition. Ainsi, en collaboration avec des collègues du CIRÉ ou Centre Interinstitutionnel de recherche en écotoxicologie regroupant des chercheurs d'autres institutions du Québec et de l'étranger, des ministères provinciaux et fédéraux, et des municipalités, l'équipe du Pr Fournier poursuit des travaux touchant plusieurs espèces fauniques. Ainsi, elle vérifie la compétence immunitaire de différentes espèces exposées à des toxiques, soit dans des situations contrôlées (invertébrés terrestres et aquatiques, mollusques bivalves, oiseaux, poissons, vers de terre, etc.) ou directement dans la nature (amphibiens, diverses espèces de phoques, bélugas, mammifères, etc.). Pour plusieurs espèces, les résultats de terrain peuvent être confirmés avec des expositions *in vitro* (myes, choquemorts, etc.). Cette dernière approche permet d'ailleurs d'évaluer les mécanismes d'actions des contaminants de l'environnement. Le laboratoire collabore de plus à plusieurs grands projets internationaux en Europe, en Asie, en Afrique et dans des écosystèmes variés (Arctique, Antarctique, etc.).

Pour l'humain, l'équipe du Pr Fournier s'intéresse plus particulièrement aux effets sur la santé de l'exposition aux aliments contaminés. Ces travaux s'appliquent principalement aux humains consommant des produits de la chasse ou de la pêche, ou dont les sources alimentaires dépendent en très grande partie de la nature.

DENIS
GIRARD

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le Pr Girard est directeur du Laboratoire de recherche en inflammation et physiologie des granulocytes.

Ses travaux portant sur les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'activation des granulocytes en réponse à divers agents, incluant des cytokines, drogues et plusieurs xénobiotiques, ils visent à mieux comprendre et réguler l'inflammation. L'identification de nouvelles molécules régulant plusieurs fonctions des neutrophiles, cellules clefs de l'inflammation, peut mener au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter des maladies et désordres inflammatoires. Les travaux du Pr Girard couvrent à la fois des aspects *in vitro* et *in vivo* de l'inflammation.

CHARLES
RAMASSAMY

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les radicaux libres et les inducteurs d'oxydation peuvent avoir des effets néfastes sur le fonctionnement des cellules nerveuses et sont potentiellement impliqués dans la plupart des maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Les radicaux libres peuvent induire des dommages aux cellules en altérant l'intégrité des lipides, des protéines et des acides nucléiques. Cependant, ils peuvent également se comporter comme des médiateurs intracellulaires et réguler l'expression de certains gènes via l'activation de facteurs de transcription. Ainsi, une meilleure connaissance de leur mode d'action à l'échelle cellulaire et moléculaire constitue un élément essentiel à la compréhension de leur implication dans ces pathologies.

Les travaux du Pr Ramassamy consistent à mieux comprendre les mécanismes neurotoxiques induits par divers types de pro-oxydants et les conséquences au niveau cérébral. En parallèle, les effets protecteurs des antioxydants d'origine diverses (endogène, nutraceutique, nutritionelle) sont étudiés.

J. THOMAS SANDERSON

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Certains pesticides, contaminants environnementaux, médicaments et produits d'origine naturelle peuvent interférer avec la biosynthèse et le métabolisme des stéroïdes chez les humains et les animaux. Les mécanismes de dérégulation de la stéroïdogenèse par les produits chimiques et les conséquences toxicologiques sont des champs de recherche inexplorés, mais sont actuellement d'un grand intérêt étant donné l'inquiétude concernant les perturbateurs endocriniens, l'augmentation de la fréquence des cancers hormono-dépendants et une plus grande incidence des problèmes reproductifs chez les humains et les animaux.

Les recherches actuelles du Pr Sanderson sont concentrées sur la synthèse et le métabolisme des œstrogènes et des androgènes par les diverses enzymes du cytochrome P450 et des réductases qui sont présentes dans les tissus stéroïdogéniques et les tumeurs hormones-dépendantes. Particulièrement, les enzymes telles que CYP19 (aromatase), CYP17 et 5-reductase entre autres, sont d'un immense intérêt parce que leur expression élevée est associée à un plus grand risque de certains cancers. L'accent est mis sur la façon dont les produits chimiques perturbent l'expression ou l'activité catalytique des enzymes stéroïdogéniques dans les divers systèmes cellulaires des mammifères et *in vivo* chez les souris transgéniques. L'induction par les xénobiotiques est régulée par les messagers intracellulaires comme cAMP et la protéine kinase A en gonades et cellules adrénocorticales. Cependant, dans d'autres tissus cibles, d'autres voies de transduction (PKC, Jak/Stat, glucocorticoïde) sont impliquées. Ce travail sera élargi à l'étude des cultures primaires de cellules des tissus humains et animaux.

Divers produits naturels (provenant des plantes) sont connus pour interférer avec la stéroïdogenèse et/ou le métabolisme et pour agir comme des agonistes ou antagonistes pour des récepteurs d'œstrogène et d'androgène. Toutefois, les enzymes ou les récepteurs de cibles spécifiques sont inconnus pour plusieurs de ces produits. Dans le cadre d'un projet à long terme, les propriétés inductrices ou inhibitrices des produits polyphénoliques naturels et des analogues synthétiques sont étudiées et des relations de structure-activité sont décrites par l'équipe du Pr Sanderson.

CATHY VAILLANCOURT

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le laboratoire de la Pre Vaillancourt s'intéresse à comprendre l'implication des facteurs environnementaux (dépression ; stress ; polluants ; médicaments) sur l'endocrinologie et le développement du placenta humain, plus particulièrement sur les systèmes dopamine, sérotonine et mélatonine placentaires, et par conséquence sur le développement du fœtus. Son équipe vise également à mieux cerner les différences de sexe dans les relations entre l'environnement périnatal, les fonctions placentaires et le développement du foetus.

La Pre Vaillancourt estime qu'une meilleure compréhension des effets de facteurs environnementaux, tels que les polluants environnementaux, les médicaments, le stress et la dépression de grossesse, sur la neuroendocrinologie de l'unité mère-placenta-fœtus permettra d'améliorer la santé des femmes enceintes et les chances de meilleure santé de leurs enfants.

L'objectif premier est de développer un modèle, *in vitro* et *in vivo*, d'étude des effets des facteurs environnementaux chez la femme, mais aussi chez les nouveaux-nés (cellules placentaires : *in vitro* et au cours de la grossesse *in vivo*). L'équipe de la Pre Vaillancourt s'efforce de caractériser les effets de l'exposition à divers polluants environnementaux persistants, organiques et non-organiques, présents dans l'environnement et l'effet du stress périnatal sur les fonctions placentaires. Entre autres, elle veut déterminer si les niveaux de contaminants environnementaux contenus dans le sang maternel au cours de la grossesse et dans le placenta prédisent une altération des fonctions placentaires et, par conséquent, de la croissance et du développement fœtal.

Un second objectif est de comprendre le rôle et le mode d'action des récepteurs de la sérotonine, de la dopamine et de la mélatonine dans le placenta humain. Ces travaux sont importants en raison du rôle de ces molécules dans le placenta normal, la physiologie de la grossesse et le développement fœtal, mais également pour accroître de façon générale les connaissances sur ces neurotransmetteurs et neurohormones peu étudiés en dehors du cerveau. L'équipe de la Pre Vaillancourt estime que le trophoblaste est un tissu modèle pour étudier les mécanismes de signalisations cellulaires et les interactions neuroendocrines, un tissu humain qui peut être étudié *in vitro* et *in vivo*. Le grand avantage du modèle placentaire que la Pre Vaillancourt propose est d'éliminer la nécessité d'interpréter les résultats des expériences obtenues sur des animaux ou avec des systèmes recombinants de cellules en terme de situation humaine.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2009-2010 DES CHERCHEURS
DE L'AXE « TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE ET PHARMACOCHIMIE »

Ali, J., Ali, M., Baboota, S., Sahni, J.K.*, **Ramassamy, C.**, Dao, L., and Bhavna. 2010. Potential of nanoparticulate drug delivery systems by intranasal administration. *Curr Pharm Des.* 16(14):1644-53.

Allais, A., Burel, D., Roy, V., Arthaud, S., Galas, L., Isaac, E. R., Desfeux, A., Parent, B., **Fournier, A.**, Chapillon, P., Sherwood, N. M., Vaudry, H., and Gonzalez, B. J. 2010. Balanced effect of PACAP and FasL on granule cell death during cerebellar development: A morphological, functional and behavioural characterization. *Journal of Neurochemistry* 113 (2):329-340.

Antoine, F., Ennaciri, J., and **Girard, D.** 2010. Syk is a novel target of arsenic trioxide (ATO) and is involved in the toxic effect of ATO in human neutrophils. *Toxicology In Vitro* 24 (3):936-941.

Ayotte, C. 2010. Detecting the administration of endogenous anabolic androgenic steroids. *Handbook of Experimental Pharmacology* (195):77-98.

Bachelet, D., Verner, M. A., Guihenneuc-Jouyaux, C., Charlier, C., **Charbonneau, M.**, Haddad, S., and Guénel, P. 2010. Assessment of exposure to persistent organochlorine compounds in epidemiological studies on breast cancer: A literature review and perspectives for the Cecile study. *Acta Clinica Belgica* 65 (SUPPL. 1):49-57.

Binet, F., Chiasson, S., and **Girard, D.** 2010. Arsenic trioxide induces endoplasmic reticulum stress-related events in neutrophils. *International Immunopharmacology* 10 (4):508-512.

Binet, F., Chiasson, S., and **Girard, D.** 2010. Evidence that endoplasmic reticulum (ER) stress and caspase-4 activation occur in human neutrophils. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 391 (1):18-23.

Bouchard, B., Gagné, F., Fortier, M., and **Fournier, M.** 2009. An in-situ study of the impacts of urban wastewater on the immune and reproductive systems of the freshwater mussel Elliptio complanata. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology* 150 (2):132-140.

Bourgault, S., Vaudry, D., Dejda, A., Doan, N. D., Vaudry, H., and **Fournier, A.** 2009. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: Focus on structure-activity relationships of a neuroprotective peptide. *Current Medicinal Chemistry* 16 (33):4462-80.

Chatenet, D., Létourneau, M., and **Fournier, A.** 2009. Design, Synthesis and Biological Activities of New Urotensin II-Related Peptides (Urp). *Proceedings of the Twenty-First American Peptide Symposium* June 7-12, 2009, Bloomington, IN, U.S.A.:133-134.

Charil, A., Laplante, D.P., **Vaillancourt, C.**, and King, S. 2010. Prenatal stress and brain development. *Brain Res Rev.* 65 (1) 56-79.

de Montgolfier, B., Faye, A., Audet, C., and **Cyr, D.G.** 2009. Seasonal variations in testicular connexin levels and their regulation in the brook trout, Salvelinus fontinalis. *General and Comparative Endocrinology* 162 (3):276-285.

D'Elia, M., Patenaude, J., Dupras, C., and **Bernier, J.** 2009. Burn injury induces the expression of cystine/glutamate transporter (xc-) in mouse T cells. *Immunology Letters* 125 (2):137-144.

Devine, P. J., Hoyer, P. B., and Keating, A. F. 2009. Current methods in investigating the development of the female reproductive system. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 550:137-157.

Dufresne, M. M., Frouin, H., Pillet, S., Lesage, V., De Guise, S., and **Fournier, M.** 2010. Comparative sensitivity of harbour and grey seals to several environmental contaminants using in vitro exposure. *Marine Pollution Bulletin* 60 (3):344-349.

Dupéré-Minier, G., Desharnais, P., and **Bernier, J.** 2010. Involvement of tyrosine phosphatase CD45 in apoptosis. *Apoptosis* 15 (1):1-13.

Dupuis, J., Harel, F., Fu, Y., Quang, T. N., Létourneau, M., Préfontaine, A., and **Fournier, A.** 2009. Molecular imaging of monocrotaline-induced pulmonary vascular disease with radiolabeled linear adrenomedullin. *Journal of Nuclear Medicine* 50 (7):1110-1115.

Ennaciri, J., and **Girard, D.** 2009. IL-4R{alpha}, a new member that associates with syk kinase: Implication in IL-4-induced human neutrophil functions. *Journal of Immunology* 183 (8):5261-5269.

Ennaciri, J., and **Girard, D.** 2009. Immune system: Maturation of myeloid cells. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 550:195-203.

Fortier, M., Frouin, H., Cloutier, A., Arseneault, M., **Ramassamy, C.**, Badiwa-Bizowe, B., St-Louis, R., Pelletier, E., and **Fournier, M.** 2010. Toxicological effects of mouse diet contaminated with tributyltin on the immune and neurological systems of C57BL/6 mice. *Toxicological and Environmental Chemistry* 92 (5):927-945.

Foster, W. G., Maharaj-Briceño, S., and **Cyr, D.G.** 2010. Dioxin-induced changes in epididymal sperm count and spermatogenesis. *Environmental Health Perspectives* 118 (4):458-464.

Frouin, H., Fortier, M., and **Fournier, M.** 2010. Toxic effects of various pollutants in 11B7501 lymphoma B cell line from harbour seal (Phoca vitulina). *Toxicology* 270 (2-3):66-76.

Frouin, H., Lebeuf, M., Hammill, M., and **Fournier, M.** 2010. Phagocytosis in pup and adult harbour, grey and harp seals. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 134 (3-4):160-8.

Frouin, H., Lebeuf, M., Hammill, M., Masson, S., and **Fournier, M.** 2010. Effects of individual polybrominated diphenyl ether (PBDE) congeners on harbour seal immune cells in vitro. *Marine Pollution Bulletin* 60 (2):291-298.

Frouin, H., Pelletier, E., Lebeuf, M., Saint-Louis, R., and **Fournier, M.** 2010. Toxicology of organotins in marine organisms: A review. In *Organometallic Compounds: Preparation, Structure and Properties*, edited by H. F. Chin. New York: Nova Science Publishers Inc.

Fu, Y., Létourneau, M., Nguyen, Q. T., Chatenet, D., Dupuis, J., and **Fournier, A.** 2009. Characterization of the adrenomedullin receptor acting as the target of a new radiopharmaceutical biomolecule for lung imaging. *European Journal of Pharmacology* 617 (1-3):118-123.

Gagné, F., Blaise, C., Pellerin, J., **Fournier, M.**, Gagnon, C., Sherry, J., and Talbot, A. 2009. Impacts of pollution in feral Mya arenaria populations: The effects of clam bed distance from the shore. *Science of the Total Environment* 407 (22):5844-5854.

Goncalves, D. M., Chiasson, S., and **Girard, D.** 2010. Activation of human neutrophils by titanium dioxide (TiO2) nanoparticles. *Toxicology In Vitro* 24 (3):1002-1008.

Gregory, M., Lacroix, A., Haddad, S., **Devine, P.J.**, **Charbonneau, M.**, Tardif, R., Krishnan, K., Cooke, G. M., Schrader, T., and Cyr, D. G. 2009. Effects of chronic exposure to octylphenol on the male rat reproductive system. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. Part A 72 (23):1553-60.

Hamelin, G., Charest-Tardif, G., Krishnan, K., **Cyr, D.G.**, Charbonneau, M., Devine, P.J., Haddad, S., Cooke, G. M., Schrader, T., and Tardif, R. 2009. Toxicokinetics of p-tert-octylphenol in male and female Sprague-Dawley rats after intravenous, oral, or subcutaneous exposures. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 72 (8):541-550.

Hébert, N., Gagné, F., **Cyr, D.G.**, Pellerin, J., Blaise, C., and Fournier, M. 2009. Effects of 4-nonylphenol on the immune system of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). *Fresenius Environmental Bulletin* 18 (5a):757-761.

Hermo, L., Pelletier, R. M., **Cyr, D.G.**, and Smith, C. E. 2010. Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 4: Intercellular bridges, mitochondria, nuclear envelope, apoptosis, ubiquitination, membrane/voltage-gated channels, methylation/acetylation, and transcription factors. *Microscopy Research and Technique* 73 (4):364-408.

Hermo, L., Pelletier, R. M., **Cyr, D.G.**, and Smith, C. 2010. Surfing the wave, cycle, life history and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 1: Background to spermatogenesis, spermatogonia and spermatocytes. *Micros. Res. Tech* 73:241-78.

Hermo, L., Pelletier, R. M., **Cyr, D.G.**, and Smith, C. 2010. Surfing the wave, cycle, life history and proteins expressed by germ cells. Part 2: Changes in spermatid organelles associated with development of spermatozoa. *Micros. Res. Tech* 73:279-319.

Hermo, L., Pelletier, R. M., **Cyr, D.G.**, and Smith, C. 2010. Surfing the wave, cycle, life history and proteins expressed by germ cells. Part 3: Developmental changes in spermatid flagellum and cytoplasmic droplet and interaction of sperm with the zonapellucida and oocyte plasma membrane. *Micros. Res. Tech* 73:320-63.

Hermo, L., Pelletier, R. M., **Cyr, D.G.**, and Smith, C. 2010. Surfing the wave, cycle, life history and proteins expressed by germ cells. Part 5: Intercellular junctions and contacts between germs cells and sertoli cells and their regulatory interactions, testicular cholesterol, and genes/proteins associated with more than one germ cell generation. *Micros. Res. Tech* 73:409-94.

Lanoix, D., and **Vaillancourt, C.** 2010. Cell culture media formulation and supplementation affect villous trophoblast hCG release. *Placenta* 31: 558-559.

Le Bellego, F., **Vaillancourt, C.**, and Lafond, J. 2009. Isolation and culture of term human cytotrophoblast cells and in vitro methods for studying human cytotrophoblast cells' calcium uptake. In: Human Embryogenesis: Methods and Protocols. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) 550:73-87. *Humana Press*, US.

Le Bellego F., Belkacemi L., **Vaillancourt, C.**, and Lafond, J. 2010. Placental exchange: maternal-fetal calcium transfer In: Physiology of Maternal-Fetal relationship.

Lefebvre, T., Gonzalez, B. J., Vaudry, D., Desrues, L., Falluel-Morel, A., Aubert, N., **Fournier, A.**, Tonon, M. C., Vaudry, H., and Castel, H. 2009. Paradoxical effect of ethanol on potassium channel currents and cell survival in cerebellar granule neurons. *Journal of Neurochemistry* 110 (3):976-989.

Müller, C., Ruby, S., Brousseau, P., **Cyr, D.G.**, **Fournier, M.**, and Gagne, F. 2009. Immunotoxicological effects of an activated-sludge-treated effluent on rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C: Toxicology & Pharmacology* 150C (3):390-394.

Oufkir, T., Arseneault, M., Sanderson, J. T., and **Vaillancourt, C**. 2010. The 5-HT2A serotonin receptor enhances cell viability, affects cell cycle progression and activates MEK-ERK1/2 and JAK2-STAT3 signalling pathways in human choriocarcinoma cell lines. *Placenta* 31 (5):439-447.

Patenaude, J., D'Elia, M., Hamelin, C., and **Bernier, J.** 2010. Selective effect of burn injury on splenic CD11c(+) dendritic cells and CD8alpha(+)CD4(-)CD11c(+) dendritic cell subsets. *Cellular and Molecular Life Sciences* 67 (8):1315-29.

Pichaud, N., Briatte, S., Desrosiers, V., Pellerin, J., **Fournier, M.**, and Blier, P. U. 2009. Metabolic capacities and immunocompetence of sea scallops (placopecten magellanicus, gmelin) at different ages and life stages. *Journal of Shellfish Research* 28 (4):865-876.

Ratthé, C., Ennaciri, J., Garces Goncalves, D. M., Chiasson, S., and **Girard, D.** 2009. Interleukin (IL)-4 induces leukocyte infiltration in vivo by an indirect mechanism. *Mediators of Inflammation* 2009:193970.

Sahambi, S. K., Pelland, A., Cooke, G. M., Schrader, T., Tardif, R., **Charbonneau, M.**, Krishnan, K., Haddad, S., **Cyr, D.G.**, and **Devine, P.J.** 2010. Oral p-tert-octylphenol exposures induce minimal toxic or estrogenic effects in adult female Sprague-Dawley rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 73 (9):607-22.

Sanderson, J. T. 2009. Placental and fetal steroidogenesis. In: Human Embryogenesis: Methods and Protocols. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 550:127-136. Humana Press, US.

Scarino, A., Tardif, R., and **Charbonneau, M.** 2009. Influence of ALDH2 polymorphism on ethanol kinetics and pulmonary effects in male and female rats exposed to ethanol vapors. *Inhalation Toxicology* 21 (3):193-199.

Simard, J. C., **Girard, D.**, and Tessier, P. A. 2010. Induction of neutrophil degranulation by S100A9 via a MAPK-dependent mechanism. *Journal of Leukocyte Biology* 87(5):905-914..

Singh, M., Murthy, V. and **Ramassamy, C.** 2010. Modulation of hydrogen peroxide and acrolein-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunctions and redox regulated pathways by the bacopa monniera extract: Potential implication in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 21 (1):229-247.

Vaillancourt, C., and Lafond, J. 2009. Human embryogenesis: overview. In: Human Embryogenesis: Methods and Protocols. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.) 550:3-7. Humana Press, US.

Vaillancourt, C., Lanoix, D., Le Bellego, F., Daoud, G., and Lafond, J. 2009. Involvement of MAPK signalling in human villous trophoblast differentiation. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 9 (8):962-973.

Vaillancourt, C., and Lacaze T. 2009. Étude de l'impact de déterminants psycho-socio-environnementaux sur la santé physique et mentale des femmes enceintes vivant dans un contexte linguistique et culturel minoritaire. *Francophonies d'Amérique* no 28.

Vaillancourt, C., and Lafond, J. (2010) Mother-Fetus relationship. In: Physiology of Maternal-Fetal Relationship, Research Signpost. (Kerala, India) Chapter 1: 1-2.

Vaudry, D., Falluel-Morel, A., Bourgault, S., Basille, M., Burel, D., Wurtz, O., **Fournier, A.**, Chow, B. K. C., Hashimoto, H., Galas, L. and Vaudry, H. 2009. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacological Reviews* 61 (3):283-357.

Verner, M. A., Ayotte, P., Muckle, G., **Charbonneau, M.**, and Haddad, S. 2009. A physiologically based pharmacokinetic model for the assessment of infant exposure to persistent organic pollutants in epidemiologic studies. *Environmental Health Perspectives* 117 (3):481-487.

Viau, M., Lafond, J., and **Vaillancourt, C.** 2009. Expression of placental serotonin transporter and 5-HT2A-receptor in normal and gestational diabetes mellitus pregnancies. *Reproductive BioMedecine Online* 19 (2):207-215.

Vuong, T., Benhaddou-Andaloussi, A., Brault, A., Harbilas, D., Martineau, L. C., Vallerand, D., **Ramassamy, C.**, Matar, C., and Haddad, P. S. 2009. Antiobesity and antidiabetic effects of biotransformed blueberry juice in KKA y mice. *International Journal of Obesity* 33 (10):1166-1173.

LES AXES DE RECHERCHE

AXE « BIOTECHNOLOGIES ENVIRONNEMENTALES »

Les rejets massifs résultant des activités industrielles, forestières, agricoles et municipales contribuent grandement à la détérioration de notre environnement. Certains de ces contaminants sont toxiques et affectent la santé des écosystèmes ainsi que la santé des populations humaines. D'autres contaminants sont moins toxiques, mais leur présence dans l'environnement perturbe les écosystèmes conduisant à une réduction significative de la biodiversité.

Les procédés de gestion des ressources environnementales doivent être modifiés de façon à optimiser les rendements tout en diminuant les impacts sur les ressources elles-mêmes. L'introduction de technologies efficaces d'assainissement représente une partie seulement de la solution pour restaurer notre environnement. Il faut également envisager l'utilisation de nos ressources pour éviter le gaspillage et réduire les rejets polluants. La biotechnologie environnementale offre une gamme importante de moyens pour atteindre ces objectifs. Elle est l'intégration pluridisciplinaire des sciences de la vie et des sciences de l'ingénierie en vue d'exploiter l'immense potentiel biochimique des microorganismes et des plantes pour l'assainissement et la préservation de l'environnement ainsi que pour la gestion durable des ressources.

La biotechnologie environnementale couvre un grand nombre de champs d'applications dont la liste complète dépasse le cadre de ce document. Parmi les exemples, citons l'agriculture (gestion de la production et de la disposition des déchets), le traitement des eaux usées, les industries forestières et pétrolières (gestion de la consommation d'énergie, de la réduction des rejets et de la gestion des déchets), l'industrie des produits dérivés (chimie, pharmaceutique) qui profitent des nouvelles découvertes pour produire des médicaments ou matériaux de toutes sortes.

Nous avons choisi de cibler trois créneaux spécifiques qui contribuent de façon importante à l'essor des biotechnologies environnementales, ainsi qu'à leurs retombées environnementales et sociétales. Ces créneaux comprennent en amont, des activités de recherche qui visent à accroître nos connaissances des microorganismes dans leur milieu, et en aval, des activités qui visent à appliquer ces connaissances à l'assainissement et la valorisation ainsi que des activités qui visent à appliquer la lutte biologique comme alternative aux pesticides qui polluent l'environnement.

Liste des professeurs œuvrant dans cet axe	
Réjean Beaudet	Rolf Morosoli
Claude Dupont	Pierre Payment
Éric Déziel	François Shareck
Claude Guertin	Michel Sylvestre
François Lépine	Richard Villemur

RÉJEAN
BEAUDET

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Biodégradation anaérobie du pentachlorophénol (PCP)

Nos travaux sur ce sujet ont débuté par la mise au point d'un procédé de biodégradation anaérobie du PCP dans une liqueur d'extraction à partir de poudre de bois contaminé. En parallèle à ce projet appliqué, nous avons réalisé des études de nature plus fondamentale pour mieux comprendre les mécanismes microbiologiques de cette dégradation.

Nous avons ainsi isolé la souche *Desulfitobacterium frappieri* PCP-1 pouvant déshalogéner le PCP en 3-chlorophénol. Cette bactérie peut aussi déshalogéner le tétrachloroéthylène, le pentachloropyridine, ainsi qu'une large variété de composés aromatiques substitués par un groupement hydroxyle ou amine. Des travaux portant sur la caractérisation génétique (gène de l'ARNr 16S, gène codant la déhalogénase I) de la souche ont permis de développer des méthodes de détection et de suivi de *D. frappieri* dans l'environnement (PCR, PCR compétitif, hybridation in situ couplée à la cytométrie). Ces outils ont été utilisés entre autres dans le cadre de traitements anaérobies de sols et d'effluents contaminés au PCP. Les travaux se poursuivent sur la caractérisation biochimique des enzymes impliquées (étude du protéome de *D. frappieri*).

CLAUDE
DUPONT

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Étude structure/fonction de la xylanase A de Streptomyces lividans

La résolution de la structure en trois dimensions du domaine catalytique de la xylanase A de S. lividans par cristallographie de rayon-X a permis de mettre en évidence le rôle de plusieurs acides aminés, soit dans la catalyse, la liaison ou la spécificité de l'enzyme envers son substrat. Suite à cette analyse, un vaste programme d'ingénierie de la xylanase A, utilisant la mutagénèse dirigée, fut entrepris et est actuellement en cours. Ce programme a pour buts :

- d'identifier les acides aminés impliqués dans le site actif de l'enzyme et d'établir leurs rôles et fonctions ;
- de modifier, par mutagénèse dirigée, la xylanase A de manière à produire une enzyme pouvant fonctionner à des températures extrêmes (85-100oC) et à des pH alcalins (9-11) ;
- d'établir les règles gouvernant la stabilité des enzymes ayant un motif de repliement de type (alpha/beta)8 en se servant de la xylanase A comme modèle.

Caractérisation des hémicellulases de Streptomyces lividans
Les hémicellulases se retrouvent chez plusieurs genres et espèces de microorganismes et sont responsables de la dégradation des hémicelluloses, dont entre autres le xylane, composés majeurs de la biomasse lignocellulolitique. La dégradation complète du xylane demande l'action de plusieurs différentes enzymes (xylanases, acétyle-xylane estérases, arabinofuranosidases, glucoronidases, ß-xylosidases), enzymes qui sont produites chez Streptomyces lividans. Il s'agit d'enzymes ayant des applications dans plusieurs domaines industriels (pâtes et papiers, alimentaire, énergétique). La compréhension du mode d'action de ces enzymes s'avère donc une priorité afin d'être en mesure, par génie génétique, de produire des enzymes répondant aux spécifications de l'industrie. Le groupe de recherche en biotechnologie des streptomycètes du Centre INRS-Institut Armand-Frappier, a cloné et caractérisé plusieurs de ces enzymes dans le passé et continue ses efforts afin d'en découvrir de nouvelles. Ces enzymes sont soumises à une caractérisation biochimique, physico-chimique et cinétique complète afin d'établir leurs fonctions et rôles physiologiques.

ÉRIC
DÉZIEL

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Phénomènes de multicellularité microbienne, en particulier chez les bactéries *Pseudomonas* et *Burkholderia*, fonctionnement des systèmes de communication intercellulaire (« quorum sensing ») chez les bactéries, rôle de la motilité du type « swarming » dans le développement de communautés microbiennes (biofilms), biosurfactants (rhamnolipides), physiologie bactérienne et approches par génomique fonctionnelle.

La découverte de mécanismes de communication intercellulaire chez les eubactéries a révélé qu'elles sont capables de coordonner leurs fonctions et actions, une aptitude jusqu'alors présumée restreinte aux organismes pluricellulaires. La communication entre bactéries est un facteur déterminant dans le développement d'infections et la colonisation des écosystèmes. Le programme de recherche du Pr Déziel est destiné à améliorer la compréhension des fonctions impliquées dans la multicellularité chez les bactéries. Son équipe étudie plusieurs manifestations de ce phénomène (« quorum sensing » et communication intercellulaire, biofilms bactériens, motilité du type « swarming ») grâce à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* ainsi qu'à quelques espèces du genre *Burkholderia*. En particulier, un nouveau système de communication intercellulaire fonctionnant avec des signaux de type 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQ) est caractérisé. Une meilleure connaissance des mécanismes utilisés par les bactéries pour la mise en place et l'organisation de communautés dynamiques et structurées conduira à l'élaboration de nouvelles stratégies pour le contrôle des populations bactériennes.

CLAUDE
GUERTIN

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Évaluation du potentiel de certains entomopathogènes comme agents de lutte contre les insectes nuisibles. Plusieurs méthodes de contrôle chimique ont été utilisées dans le passé pour lutter contre les insectes nuisibles des milieux agricole, forestier et aquatique. Cependant, plusieurs études ont démontré que l'utilisation de ces insecticides chimiques était d'efficacité douteuse et de rentabilité incertaine. De plus, ces produits constituaient un risque pour l'environnement biophysique et la santé humaine et animale.

Devant la persistance du problème des ravageurs et l'opposition de plus en plus marquée face à l'utilisation des pesticides chimiques, de nouvelles stratégies de lutte doivent être développées. C'est dans ce contexte que les projets de recherche du Pr Guertin se situent. Les modèles utilisés pour les fins de la recherche touchent différentes problématiques entomologiques. Ainsi, des études portent sur la tordeuse des bourgeons de l'épinette, un ravageur important des forêts coniférienes de l'Est du Canada, sur la pyrale des cônes du sapin, sur la tordeuse à bandes obliques et enfin sur la livrée de forêts. Ces études sont réalisées afin de mettre en relation le rôle potentiel de certains agents entomopathogènes, notamment les granulovirus, les polyédrovirus, les cypovirus et le Bacillus thuringiensis comme outils de lutte biologique contre les populations de ces ravageurs. Les travaux cherchent aussi à mettre en évidence les relations qui peuvent exister entre les pathogènes, l'insecte et les plantes hôtes qu'il infeste.

Il est généralement admis que certains agents pathogènes, affectant certaines espèces d'insectes, peuvent jouer un rôle central dans la régulation de leur population, particulièrement lors des périodes épidémiques. Ces organismes peuvent causer des maladies qui peuvent tuer les insectes, réduire leur potentiel de reproduction ou ralentir leur croissance et leur développement. L'intérêt relié à l'utilisation de ces organismes réside dans leur degré de spécificité relativement élevé pour l'insecte ciblé et la faible incidence qu'ils peuvent avoir sur les parasites et prédateurs de ces derniers.

Les travaux du Pr Guertin portent sur la caractérisation de ces entomopathogènes. Dans un premier volet, il cherche à déterminer le potentiel insecticide de ces microorganismes et à élaborer les stratégies devant conduire à leur utilisation comme insecticides biologiques. Il cherche aussi à développer de nouvelles façons de faire afin d'améliorer les outils de lutte biologique déjà disponibles.

FRANÇOIS
LÉPINE

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le principal domaine de recherche du Pr Lépine est l'application de la spectrométrie de masse aux sciences biologiques. Il travaille avec différents composés biologiques comme les métabolites microbiens, les produits naturels, les toxines, etc. Ces travaux se font dans le cadre des activités du Groupe de microbiologie de l'environnement avec lequel il collabore.

Étude du « quorum sensing » chez Pseudomonas aeruginosa : *P. aeruginosa* est la principale cause de décès chez les personnes souffrant de fibrose kystique. Ce pathogène opportuniste perdure chez ces patients et ceux atteints d'une dépression immunitaire, notamment grâce à sa faculté de former des biofilms, lesquels rendent la bactérie résistante aux antibiotiques et au système immunitaire de l'hôte. De plus, cette bactérie produit une batterie de facteurs de virulence comme des biosurfactants, des toxines et même de l'acide cyanhydrique. La production de ces facteurs de virulence et la formation de biofilms sont en partie contrôlées par un mécanisme permettant à la bactérie d'évaluer sa densité cellulaire à l'aide de composés chimiques relâchés dans le milieu ambiant. Une fois qu'une concentration seuil de ces composés est atteinte, la bactérie exprime les gènes responsables de la virulence et de la formation de biofilms. Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr L. Rahme du Harvard Medical School, l'équipe du Pr Lépine a mis au point une méthode de dosage du PQS (Pseudomonas Quinolone Signal), un des médiateurs du quorum sensing chez P. aeruginosa. Par la suite, cette équipe a étudié la voie de biosynthèse du PQS et a découvert un nouveau mode de communication entre les bactéries qui s'échangent le précurseur du PQS dans un système de communication bidirectionnel. Le laboratoire du Pr Lépine a notamment trouvé que le PQS faisait partie d'une des nombreuses familles de 4-hydroxyquinolines (HAQ). Il a ainsi caractérisé par LC/MS plus d'une cinquantaine de HAQ produits par cette bactérie. L'équipe du Pr Lépine a également étudié la production des homosérines lactones par la bactérie.

Étude des rhamnolipides et de leur biosynthèse chez P. aeruginosa : Les rhamnolipides sont des biosurfactants produits par *P. aeruginosa*. Ces composés sont utilisés par cette bactérie comme facteurs de virulence mais peuvent aussi avoir une utilité pratique en tant que surfactants biodégradables. L'équipe du Pr Lépine a mis au point une méthode de dosage simple par LC/MS, ce qui a permis de caractériser une trentaine de rhamnolipides au lieu des quatre connus avant ces travaux. L'équipe a par la suite détecté et caractérisé les HHA qui sont les molécules précurseures des rhamnolipides, qui avaient été prédites par des études antérieures mais jamais rapportées chez *P. aeruginosa*. Cette équipe a également étudié le rôle possible de ces HHA dans le « swarming », un mode de dissémination de cette bactérie sur des surfaces.

Étude de la dégradation enzymatique des parabènes : Les parabènes sont des esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque et sont des agents antimicrobiens très utilisés en cosmétique, en pharmaceutique et en alimentaire. Le Pr Lépine a étudié la dégradation enzymatique des parabènes par une souche d'*Enterobacter cloacae*, responsable de la dégradation de ces composés dans un supplément alimentaire. Il a caractérisé le gène prbA qui code pour une estérase très active contre ces composés, ainsi que contre divers esters aromatiques. Son équipe a par la suite isolé et caractérisé l'enzyme responsable de la dégradation. Le gène prbA a été retrouvé chez d'autres espèces bactériennes, dont certaines ont contaminé des fluides normalement préservés par des parabènes et utilisés en imagerie médicale, causant des cas d'infections post-opératoires.

ROLF
MOROSOLI

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

La sécrétion des protéines chez les bactéries est un domaine de recherche en pleine effervescence. Pas moins de 7 systèmes de sécrétion ont été mis en évidence jusqu'à présent, et la découverte d'autres voies de sécrétion est à prévoir.

Le Pr Morosoli est particulièrement intéressé au système de sécrétion Tat qui a la particularité de sécréter des protéines qui ont déjà atteint leur repliement final dans le cytoplasme, contrairement au système de sécrétion Sec qui sécrète des protéines non repliées et qui vont atteindre leur structure finale à l'extérieur du cytoplasme. Les Streptomyces sont des bactéries qui sécrètent un très grand nombre de protéines par la voie Tat. Le sujet des recherches du Pr Morosoli est de mettre en évidence des facteurs cytoplasmiques qui assistent au repliement des protéines Tat dépendantes chez ces bactéries.

PIERRE
PAYMENT

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Le Pr Payment a développé une expertise unique dans le domaine de la microbiologie de l'environnement et de la santé publique. Ses travaux portent sur les microorganismes pathogènes dans les eaux, sur leur élimination lors des traitements d'épuration et de potabilisation, et sur leurs effets sur la santé humaine.

Le Pr Payment fait partie du Réseau canadien de l'eau (Centre d'excellence) qui s'intéresse, entre autres, à l'évaluation des risques microbiens à l'aide de modèles de risque, à développer des outils avancés pour évaluer les intrusions dans les systèmes de distribution, à l'occurrence et destinée des contaminants microbiens dans les eaux souterraines et aux bénéfices pour la santé et pour la société de la réduction des microorganismes suite au traitement de potabilisation.

FRANÇOIS
SHARECK

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

À l'ère des réchauffements climatiques, les gouvernements des pays industrialisés instaurent des politiques afin de promouvoir une plus grande utilisation d'énergies de sources renouvelables. Parmi ces solutions, le biodiesel s'avère un remplaçant direct de certains carburants fossiles car il est synthétisé à partir de biomasses végétales ou animales renouvelables.

Or, pour l'heure, les méthodes de fabrication industrielle du biodiesel se basent sur des techniques polluantes et énergivores de catalyse chimique qui produisent des sous-produits polluants en plus de restreindre le type de biomasse utilisé comme matière première. Dans un cadre de développement durable, les techniques de « chimie verte » employant des biocatalyseurs peuvent apporter des solutions à ces problèmes.

L'utilisation de lipases pour la synthèse de biodiesel permettrait de produire un biocarburant sans l'étape énergivore de purification du produit, en plus d'éviter la production de sous-produits. En partenariat avec l'industrie privée, l'équipe du Pr Shareck propose d'employer des lipases du microorganisme versatile *Streptomyces coelicolor* afin de développer des techniques et des biocatalyseurs de synthèse du biodiesel, selon un cadre de développement durable pour satisfaire aux besoins des industries.

MICHEL
SYLVESTRE

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Les microorganismes sont les principaux agents responsables du recyclage de la matière organique. Ce cycle est possible en raison de la présence chez les microbes d'enzymes capables de convertir la matière organique et de la minéraliser. Ces enzymes pourraient servir d'une part à dégrader les substances récalcitrantes à la dégradation microbienne, comme les biphényles polychlorés (BPC) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ces enzymes pourraient aussi servir à transformer certaines ressources renouvelables, comme les déchets forestiers, en énergie verte.

Cependant, pour effectuer ces réactions biochimiques de façon efficace, il est nécessaire de modifier les enzymes microbiennes par génie génétique. Le laboratoire du Pr Sylvestre s'intéresse à la biotechnologie environnementale. Plus particulièrement, il consacre ses efforts de recherche à développer des enzymes douées de capacités catalytiques accrues envers les polluants récalcitrants et envers les ressources renouvelables, pour faciliter la conversion de ces composés chimiques dans le but de les éliminer ou les transformer en produits à valeur ajoutée. De plus, l'équipe du Pr Sylvestre s'intéresse aux interactions entre ces enzymes microbiennes et les plantes qui permettent la dégradation des polluants au niveau de la rhizosphère.

Au cours des dernières années, les travaux du Pr Sylvestre ont porté notamment sur la génétique et la biochimie de la dioxygénase du biphényle qui catalyse la première étape de la voie catabolique du biphényle servant aussi à la dégradation des BPC. Le but ultime étant le développement par génie génétique d'une enzyme capable de dégrader efficacement ce polluant persistant. Le Pr Sylvestre s'intéresse également aux xylanases fongiques, le but étant d'améliorer la performance de ces enzymes dans les procédés industriels visant à transformer les résidus du bois en énergie verte.

En ce qui a trait aux interactions plantes-bactéries, l'équipe du Pr Sylvestre cherche à trouver des moyens de promouvoir la dégradation des BPC par les bactéries de la rhizosphère. Son laboratoire s'intéresse à identifier les composés chimiques exsudés par les plantes qui ont la propriété de promouvoir la dégradation microbienne des BPC. De plus, ils ont cloné chez les plantes les gènes de la dioxygénase du biphényle afin de créer des plantes transgéniques qui initieraient la dégradation des BPC (fortement hydrophobes) pour exsuder les métabolites (plus hydrophiles) qui seraient dégradés par les bactéries de la rhizosphère.

RICHARD
VILLEMUR

INTÉRÊTS DE RECHERCHE

Plusieurs types de procédés biologiques ont été développés pour traiter des sols et des sédiments, des effluents liquides et l'air. Bien que les paramètres physico-chimiques peuvent être contrôlés par les ingénieurs, la compréhension de ce qui se passe à l'intérieur du procédé reste trop souvent obscur.

Par exemple, quels sont les microorganismes impliqués dans ces bioprocédés et quels sont leur abondance et leur état physiologique sont des questions en suspend. De plus, comment une population microbienne évolue durant un procédé en cours, et comment celle-ci répond aux différentes conditions ou à des stress restent à déterminer. Finalement, l'organisation spatiale des microorganismes ainsi que les interactions entre eux et la matrice ont besoin d'être comprises. La majorité des bioprocédés opèrent avec des communautés microbiennes complexes et non caractérisées. La recherche sur l'écologie de ces communautés reste difficile en raison du manque de méthodes d'analyse des microorganismes non-cultivables. L'utilisation d'outils moléculaires nous permet toutefois d'étudier avec plus de précision l'évolution de ces communautés microbiennes. La recherche du Pr Villemur vise donc à évaluer le dynamisme des communautés microbiennes associées aux procédés biologiques de dépollution à l'aide d'outils moléculaires.

Un autre aspect de sa recherche est de développer des outils pour la détection de la contamination fécale dans l'eau. L'activité urbaine et agricole se côtoient de plus en plus et les rejets accidentels de fèces dans les eaux de surface peuvent engendrer des problèmes de santé humaine, mais également économiques. Avec des méthodes moléculaires, l'équipe du Pr Villemur s'emploie à détecter des marqueurs spécifiques aux animaux d'élevage et à l'humain pour déterminer la source de la contamination fécale dans nos eaux. Ces outils permettront aux gestionnaires des bassins versants de remédier au problème, dans les plus brefs délais, en ciblant directement la source de la contamination.

PUBLICATIONS DE L'ANNÉE 2009-2010 DES CHERCHEURS DE L'AXE «BIOTECHNOLOGIES ENVIRONNEMENTALES»

Auclair, J., **Lépine, F.**, Parent, S., and **Villemur, R.** 2010. Reduction of nitrate under denitrifying conditions in seawater by a novel Methylophaga strain containing two narG. *ISME J.* 4:1302–1313.

Villemur, R., Lacasse, M., and Morin, A. 2009. Monitoring the bacterial and fungal biota of eleven tobacco grades stored at three different locations. *Beiträge zur Tabalkforschung International* 23(6):368-376.

Kortbaoui, R., Locas, A., Imbeau, M., **Payment, P.**, and **Villemur, R.** 2009. Universal mitochondrial PCR combined with species-specific dot-blot assay as a source-tracking method of human, bovine, chicken, ovine, and porcine in fecal-contaminated surface water. *Water Research* 43: 2002-2010.

Constant, P., Poissant, L., and **Villemur, R.** 2009. Atmospheric H2 cycling under the changing environment. *Science of the Total Environment* 407:1809-1823.

Restrepo, J., Labelle, M.A., Parent, S., **Villemur, R.**, Juteau, P., and Comeau, Y. 2009. Biological phosphorus removal and denitrification of fish farm effluent in a sequencing moving bed biofilm bioreactor. *Water Quality Research Journal of Canada* 44:233-242.

Vallet, B., Labelle, M.A., Rieger, L., Bigras, S., Parent, S., Juteau, P., **Villemur, R.**, and Comeau, Y. 2009. Inhibition of biological phosphorus removal in a sequencing moving bed biofilm reactor in seawater. *Water Sc. Technol.*, 59(6): 1101-1110.

Abdel-Mawgoud, A. M., **Lépine, F.**, and **Déziel, E.** 2010. Rhamnolipids: Diversity of structures, microbial origins and roles. *Applied Microbiology and Biotechnology* 86(5):1323-1336.

Besner, M. C., Broséus, R., Lavoie, J., Di Giovanni, G., **Payment, P.**, and Prévost, M. 2010. Pressure monitoring and characterization of external sources of contamination at the site of the payment drinking water epidemiological studies. *Environmental Science and Technology* 44 (1):269-277.

Bichai, F., Barbeau, B., and **Payment, P.** 2009. Protection against UV disinfection of E. coli bacteria and B. subtilis spores ingested by C. elegans nematodes. *Water Research* 43 (14):3397-3406.

Caillet, S., Ursachi, L., **Shareck, F.**, and **Lacroix, M.** 2009. Effect of gamma radiation and oregano essential oil on murein and ATP concentration of staphylococcus aureus. *Journal of Food Science* 74 (9):M499-M508.

Costa, S. G. V. A. O., **Lépine, F.**, Milot, S., **Déziel, E.**, Nitschke, M., and Contiero, J. 2009. Cassava wastewater as a substrate for the simultaneous production of rhamnolipids and polyhydroxyalkanoates by Pseudomonas aeruginosa. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 36 (8):1063-1072.

Dubeau, Danielle, **Déziel, E.**, Woods, D. E., and **Lépine, F.** 2009. Burkholderia thailandensis harbors two identical rhl gene clusters responsible for the biosynthesis of rhamnolipids. *BMC Microbiology* 9:263.

Glick, R., Gilmour, C., Tremblay, J., Satanower, S., Avidan, O., **Déziel, E.**, Greenberg, E. P., Poole, K., and Banin, E. 2010. Increase in rhamnolipid synthesis under iron-limiting conditions influences surface motility and biofilm formation in Pseudomonas aeruginosa. *Journal of Bacteriology* 192 (12):2973-80.

Hazan, R., He, J., Xiao, G., Dekimpe, V., Apidianakis, Y., Lesic, B., Astrakas, C., **Déziel, E.**, **Lépine, F.**, and Rahme, L. G. 2010. Homeostatic interplay between bacterial cell-cell signaling and iron in virulence. *PLoS Pathogens* 6 (3):e1000810.

Kim, K., Kim, Y. U., Koh, B. H., Hwang, S. S., Kim, S. H., **Lépine, F.**, Cho, Y. H., and Lee, G. R. 2010. HHQ and PQS, two Pseudomonas aeruginosa quorum-sensing molecules, down-regulate the innate immune responses through the nuclear factor-B pathway. *Immunology* 129 (4):578-588.

Lacroix, M., Caillet, S., and **Shareck, F.** 2009. Bacterial radiosensitization by using radiation processing in combination with essential oil: Mechanism of action. *Radiation Physics and Chemistry* 78 (7-8):567-570.

Lafortune, I., Juteau, P., **Déziel, E.**, **Lépine, F.**, **Beaudet, R.**, and **Villemur, R.** 2009. Bacterial diversity of a consortium degrading high-molecular-weight polycyclic aromatic hydrocarbons in a two-liquid phase biosystem. *Microbial Ecology* 57 (3):455-68.

Locas, A., Martinez, V., and **Payment, P.** 2010. Removal of human enteric viruses and indicator microorganisms from domestic wastewater by aerated lagoons. *Canadian Journal of Microbiology* 56 (2):188-194.

Lussier, F. X., Denis, F., and **Shareck, F.** 2010. Adaptation of the highly productive T7 expression system to Streptomyces lividans. *Applied and Environmental Microbiology* 76 (3):967-70.

Meilleur, C., Hupé, J. F., Juteau, P., and **Shareck, F.** 2009. Isolation and characterization of a new alkali-thermostable lipase cloned from a metagenomic library. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 36 (6):853-861.

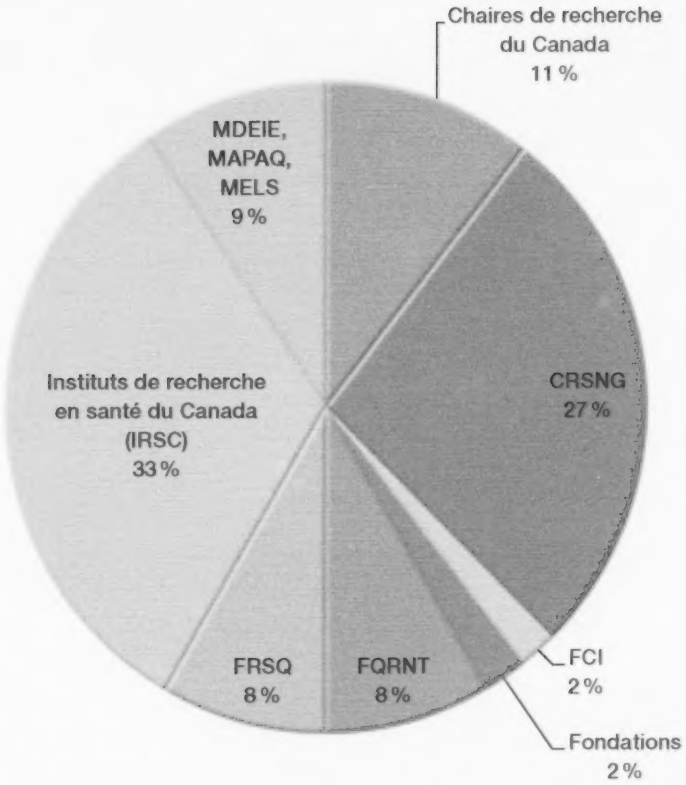
Mitchell, G., Séguin, D. L., Asselin, A. E., **Déziel, E.**, Cantin, A. M., Frost, E. H., Michaud, S., and Malouin, F. 2010. Staphylococcus aureus sigma B-dependent emergence of small-colony variants and biofilm production following exposure to Pseudomonas aeruginosa 4-hydroxy-2-heptylquinoline-N-oxide. *BMC Microbiology* 30:10-33.

Nehmé, B., Gilbert, Y., Létourneau, V., Forster, R. J., Veillette, M., **Villemur, R.**, and Duchaine, C. 2009. Culture-independent characterization of archaeal biodiversity in swine confinement building bioaerosols. *Applied and Environmental Microbiology* 75 (17):5445-5450.

Ricoux, R., Allard, M., Dubuc, R., **Dupont, C.**, Maréchal, J. D., and Mahy, J. P. 2009. Selective oxidation of aromatic sulfide catalyzed by an artificial metalloenzyme: New activity of hemozymes. *Organic and Biomolecular Chemistry* 7 (16):3208-3211.

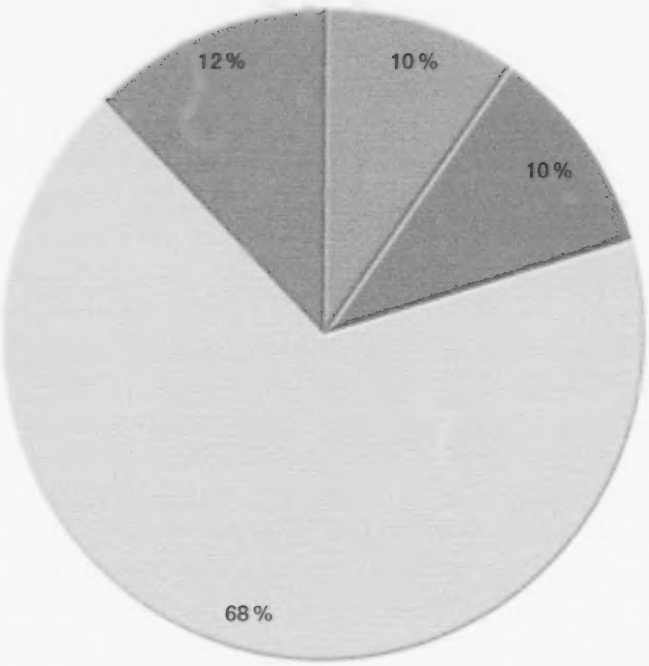
Sabbahi, R., Lavallée, R., Merzouki, A., and **Guertin, C.** 2009. Differentiation of entomopathogenic fungus Beauveria bassiana (Ascomycetes: Hypocreales) isolates by PCR-RFLP. *Phytoprotection* 90 (2):49-56.

Sabbahi, R., Merzouki, A., and Guertin, C. 2009. Potential effect of Beauveria bassiana (Hypocreales: Clavicipitaceae) on Anthonomus signatus (Coleoptera: Curculionidae) in strawberries. *Biocontrol Science and Technology* 19 (7):729-741.



RÉPARTITION DES SUBVENTIONS DE RECHERCHE PAR ORGANISME SUBVENTIONNAIRE

- Chaires de recherche du Canada
- Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG)
- Fondation canadienne pour l'innovation (FCI)
- Fondations
- Fonds québécois de recherche sur la nature et les technologies (FQRNT)
- Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ)
- Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)
- Gouvernement du Québec (MDEIE, MAPAQ,MELS)



RÉPARTITION DES CONTRATS DE RECHERCHE

- Contrats gouvernementaux
- Contrats avec compagnies privées et les technologies (FQRNT)
- Contrats en analyse de dopage
- Contrats en histocompatibilité

LES CHAIRES DE RECHERCHE

LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA EN IMMUNOTOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Le Pr Michel Fournier est titulaire de la Chaire de recherche du Canada de niveau 1 (senior) en immunotoxicologie de l'environnement. Le programme de recherche de cette chaire vise principalement à 1) déterminer les relations de cause-effet entre l'exposition aux mélanges de contaminants et les effets immunotoxiques ; 2) comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires ; et 3) documenter la plus haute sensibilité aux toxiques de certaines périodes critiques du développement. Ces objectifs se poursuivent dans un grand nombre d'espèces de laboratoire et de la faune tout aussi bien terrestre qu'aquatique (eau douce et eau salée). Une bonne partie du programme de cette chaire s'appuie sur le développement de méthodes non invasives de prélèvement. Un grand nombre de collaborateurs du Québec et de l'étranger participent aux travaux de recherche.

LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA EN NEURO-IMMUNO-VIROLOGIE

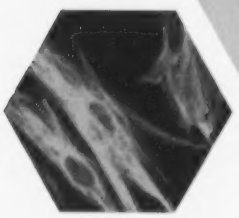
Le professeur Pierre Talbot est titulaire de la Chaire de recherche du Canada de niveau 1 (senior) en neuro-immuno-virologie. Celle-ci lui a été attribuée en 2003 et vient d'être renouvelée pour sept années additionnelles. Plusieurs maladies neurologiques de cause inconnue, telles la sclérose en plaques et les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, impliquent la mort de certains neurones (neurodégénérescence) et une attaque immunitaire dans le système nerveux (neuroinflammation, autoimmunité). Le professeur Talbot et son équipe travaillent à caractériser comment un des virus responsables du rhume, le coronavirus, dont un variant a causé l'épidémie de SRAS, pourrait être un acteur important dans l'apparition de ces pathologies. Ultimement, ce genre de travaux pourra permettre l'élaboration de stratégies novatrices de prévention, de diagnostic et d'intervention pour ces terribles maladies.

LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA SUR LES MALADIES INFECTIEUSES BACTÉRIENNES

Le professeur Charles M. Dozois est titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur les maladies infectieuses bactériennes. Au sein de cette chaire, le professeur Dozois cherche à comprendre les interactions entre les bactéries pathogènes, responsables d'infections humaines et animales, et leurs hôtes. Le professeur Dozois et son équipe travaillent ainsi à identifier et à caractériser les gènes des bactéries ainsi que les gènes des hôtes qui sont exprimés lors de l'infection. Leur recherche est réalisée en utilisant l'analyse de la transcription des gènes *in vivo*, la génétique moléculaire, la microbiologie, et l'immunologie. Cette recherche a comme objectif majeur d'identifier de nouvelles cibles bactériennes ou des mécanismes de défense de l'hôte et qui pourront conduire à l'élaboration de nouveaux vaccins ou à de nouvelles thérapies pour prévenir les infections causées par les bactéries pathogènes.

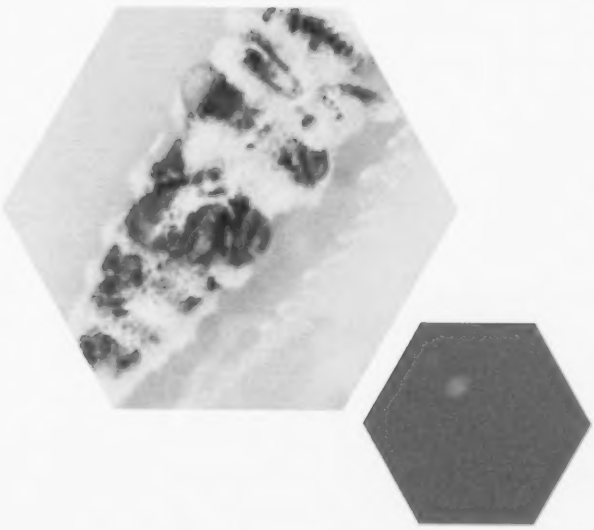
LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA SUR LES MALADIES PARASITAIRES

Le professeur Albert Descoteaux est titulaire de la Chaire de recherche du Canada en infections et immunité. Bien que l'intérieur d'un macrophage semble à prime abord un milieu très inhospitalier, de nombreux microbes (incluant virus, bactéries et protozoaires) ont choisi d'y élire résidence avec succès. Évidemment, ces microbes ont dû développer des stratégies leur permettant de déjouer ou de manipuler la réponse immunitaire de l'hôte. Dans le macrophage, le parasite *Leishmania* se multiplie à l'intérieur d'une vacuole appelée phagolysosome. Les travaux du Pr Descoteaux ont permis de mettre en évidence la capacité de *Leishmania* de moduler la biogenèse de cette vacuole lors de l'établissement de l'infection. Le Pr Descoteaux prévoit que la détermination de la composition moléculaire de la vacuole parasitophore contribuera à élucider et comprendre des problèmes fondamentaux de pathogénèse microbienne.



LA CHAIRE DE RECHERCHE JEANNE ET J.-LOUIS LÉVESQUE EN IMMUNOVIROLOGIE DE LA FONDATION J.-LOUIS LÉVESQUE

Le professeur Alain Lamarre est titulaire de la Chaire de recherche Jeanne et J.-Louis Lévesque en immunovirologie de la Fondation J.-Louis Lévesque. Les infections virales chroniques comme celles causées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'hépatite C (VHC) constituent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Le programme de recherche de la Chaire vise à mieux comprendre les mécanismes responsables de l'induction d'une immunité protectrice contre certaines infections virales chroniques. De plus, l'équipe de recherche de la Chaire développe de nouvelles stratégies de vaccination contre ces infections et de nouveaux traitements contre le cancer en utilisant des virus capables de tuer spécifiquement les cellules cancéreuses.



LA CHAIRE DE RECHERCHE INDUSTRIELLE FINANCÉE PAR ID BIOMEDICAL (GSK BIOLOGICALS) EN IMMUNOSTIMULATION

Le professeur Claude Daniel est titulaire de la Chaire de recherche industrielle financée par ID Biomedical (maintenant détenue par GlaxoSmithKline) en virologie. Une nouvelle technologie (Protéosomes™) permettant d'améliorer de façon significative l'efficacité de la vaccination contre certains pathogènes humains a été développée par la compagnie ID Biomedical. Le programme de recherche vise à caractériser davantage les mécanismes par lesquels cette réponse vaccinale est améliorée. L'équipe du Pr Daniel avait émis l'hypothèse qu'une meilleure prise en charge des constituants du vaccin par les cellules du système immunitaire responsables d'initier la réponse immunitaire spécifique, en particulier les cellules dendritiques (DC), est à la base de l'efficacité des Protéosomes™. Les objectifs de ce nouveau programme de recherche sont d'étudier comment ces Protéosomes™ modulent l'activation et la fonction de présentation d'antigènes des DCs, et de caractériser qualitativement et quantitativement la réponse immunitaire spécifique induite suite à la vaccination par les Protéosomes™. Différentes technologies de vaccination sont comparées dans le but de mettre en évidence les mécanismes propres à chacune. Ces travaux permettront d'évaluer à plus long terme si l'augmentation des fonctions de présentation d'antigène par les DCs se traduit par l'induction d'une réponse immunitaire spécifique quantitativement plus importante, et de longue durée.

CALENDRIER DES CONFÉRENCES
ARMAND-FRAPPIER

Date	Conférencier	Titre
16 juin 2009	**Eric Asselin, Ph.D.** Chaire de recherche du Canada en gynéco-oncologie moléculaire Directeur Groupe de recherche en oncologie et endocrinologie moléculaires (GROEM) Professeur titulaire Département de chimie-biologie, UQTR	**L'inhibiteur d'apoptose XIAP est plus qu'un inhibiteur de caspase**
4 août 2009	**Ludovic Vial, Ph.D.** Stagiaire post-doctoral Laboratoire du Pr. Eric Déziel Centre INRS-Institut Armand-Frappier	**Le double jeu de burkholderia ambifaria: de la plante aux poumons des personnes atteintes de fibrose kystique**
1er septembre 2009	**Nathalie Grandvaux, Ph.D.** Professeure adjointe Chaire de recherche du Canada en signalisation et infections virales Centre de recherche du CHUM – Hôpital Saint-Luc Département de biochimie – Faculté de médecine Université de Montréal	**NOX2: un nouveau régulateur de la réponse immunitaire innée antivirale médiée par RIG-I**
5 novembre 2009	**Géraldine Delbès, Ph.D.** Stagiaire post-doctorale Département de pharmacologie et thérapeutique Université McGill	**Les effets de diverses substances toxiques sur le développement des cellules germinales mâles**
9 novembre 2009	**Khampoune Sayasith, Ph.D.** Chercheur associé CRRA, Faculté de médecine vétérinaire Université de Montréal	**Fonctions ovariennes: ovulation et inflammation**
11 novembre 2009	**Christopher Clouthier, Ph.D.** Stagiaire post-doctoral Département de chimie, Université de Montréal	**Development and application of «green reagents» for organic synthesis: directed evolution of baeyer-villiger monooxygenases**

Date	Conférencier	Titre
18 novembre 2009	**Adnane Sellam, Ph.D.** Chercheur post-doctoral Groupe de génétique des levures Institut de recherche en biotechnologie (IRB-CNRC) Département d'anatomie et biologie cellulaire Université McGill	**Étude des réseaux de la régulation transcriptionnelle chez le pathogène fongique *Candida albicans***
23 novembre 2009	**Nicolas Doucet, Ph.D.** Stagiaire post-doctoral Département de chimie Université Yale New Haven, Connecticut, USA	**Au-delà du modèle statique : comment déchiffrer et contrôler la dynamique enzymatique pour le design de nouveaux biocatalyseurs protéiques**
24 novembre 2009	**Urs Schneider, PD Dr.sc.nat.** Group leader, Department of Virology Institute for Medical Microbiology and Hygiene University of Freiburg, Germany	**RNA virus Replication and Persistence**
25 novembre 2009	**Carolyn Baglole, Ph.D.** Research Assistant Professor Lung Biology and Disease Program Department of Environmental Medicine University of Rochester Rochester, New York, USA	**Beyond dioxin: the aryl hydrocarbon receptor attenuates cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and cell death**
26 novembre 2009	**Simona Stäger, Ph.D.** Assistant Professor Department of Pharmacology and Molecular Sciences Johns Hopkins School of Medicine Baltimore, Maryland, USA	**CD8 T-cell responses during chronic *Leishmania* infection**
27 novembre 2009	**Michaël Mourez, Ph.D.** Professeur agrégé Département de pathologie et microbiologie Faculté de médecine vétérinaire Université de Montréal	**Autotransporteurs auto-associatifs d'*Escherichia coli* : Biogenèse et mécanismes de pathogenèse**

CALENDRIER DES CONFÉRENCES
ARMAND-FRAPPIER

Date	Conférencier	Titre
30 novembre 2009	**Martin Robert, Ph.D.** Assistant Professor Institute for Advanced Biosciences Keio University Yamagata, Japan	**Enzyme functional genomics in *E. coli* using metabolomics**
4 décembre 2009	**Svend K. Peterson-Mahrt, Ph.D.** Group Leader, Department of DNA Editing Cancer Research UK Clare Hall Laboratories London, United Kingdom	**DNA deaminases – beyond the immune connection**
11 décembre 2009	**Laurent Sabbagh, Ph.D.** Stagiaire post-doctoral Département d'immunologie Université de Toronto Toronto, Ontario	**TRAF1: the missing link in the survival of lymphocytes**
15 décembre 2009	**David Favre, D.M.V., Ph.D.** Stagiaire post-doctoral Institut de recherches cliniques de Montréal	**Déplétion des lymphocytes CD4+ Th17 lors de l'infection par le VIH: implication pour le développement de vaccins**
12 janvier 2010	**Isabelle Moreau, Ph.D.** Research Scientist, MVDRL Department of Medicine University College Cork Ireland	**Serum-derived Hepatitis C Virus is a valuable material to study Hepatitis C Virus infection**
13 janvier 2010	**Philippe Tessier, Ph.D.** Professeur titulaire sous octroi Département de biologie médicale Faculté de médecine Université Laval Centre de recherche en infectiologie Centre de recherche du CHUL	**Les DAMPs S100A8, S100A9 et S100A12 et la réponse immunitaire**
9 février 2010	**Yves Durocher, Ph.D.** Chef de projet Groupe Technologies des cellules animales Institut de recherche en biotechnologie Conseil national de recherches du Canada	**Transfection des cellules HEK293 à grande échelle pour la production de protéines recombinantes**

Date	Conférencier	Titre
9 mars 2010	**Gloria Komazin-Meredith, Ph.D.** Post-doctoral fellow Harvard Medical School	**Binding and diffusion of herpes virus DNA polymerase processivity factors on DNA**
30 mars 2010	**Don Sheppard, Ph.D.** Assistant Professor Dept. Microbiology and Immunology McGill University	**Developmental control of virulence in *Aspergillus fumigatus*: Adherence, Allergy and Arsenic**
13 avril 2010	**Malcom Whiteway, Ph.D.** Principal Research Officer Institut de recherche en biotechnologie Conseil national de recherches du Canada	**Transcriptional rewiring of fungal metabolic pathways**
20 avril 2010	**Benoît Barbeau, Ph.D.** Professeur agrégé Département de biologie UQAM	**Fonction des protéines d'enveloppe des rétrovirus endogènes humains dans le développement du placenta**
12 mai 2010	**Isabelle Plante, Ph.D.** Post-doctoral fellow Department of Anatomy and Cell Biology University of Western Ontario London, Ontario	**Le rôle de la connexine 43 dans le développement des glandes mammaires et le cancer du sein**
18 mai 2010	**Amee Manges, MPH, Ph.D.** Assistant Professor in Epidemiology, Biostatistics and Occupational Appointed in Infectious Disease Division, MUHC Associated member of McGill University Department of Microbiology and Immunology	**Comparative metagenomic study of alterations to the intestinal microbiota and risk of nosocomial Clostridum difficile-associated disease**

NOS PROGRAMMES D'ÉTUDES

MAÎTRISE EN MICROBIOLOGIE APPLIQUÉE

L'objectif majeur de ce programme est d'offrir à l'étudiant une formation étendue et pluridisciplinaire dans le domaine de la microbiologie appliquée. Ce programme permet à l'étudiant d'apprendre à utiliser les microbes pour eux-mêmes (cellules, protéines, etc.), pour leurs produits (exo-enzymes, antibiotiques, etc.), et pour leur capacité à transformer et à dégrader certaines substances dans le but d'en tirer des composés utiles ou d'assainir l'environnement. L'étudiant peut ainsi approfondir ses connaissances en génie chimique, en méthodes de séparation et analyse expérimentale ainsi qu'en génétique microbienne et clonage des gènes. Il peut également parfaire ses connaissances en biosynthèse de produits naturels et se donner une orientation en microbiologie alimentaire et/ou en microbiologie du sol. Des cours inclus dans le programme lui permettront de compléter sa formation professionnelle et de s'initier aux impératifs de la recherche, du développement expérimental, de la fabrication et de la gestion en milieu industriel.

Liste des diplômés 2009-2010
Maîtrise en microbiologie appliquée

Guillaume Brault
Claude Dupont,
directeur de recherche

Danielle Dubeau
François Lépine,
directeur de recherche

Amélie Côté
François Shareck,
directeur de recherche

Julie Séguin
Charles Dozois,
directeur de recherche

Julie Disnard
Richard Villemur,
directeur de recherche

Pascal Tremblay-Dauphinais
Réjean Beaudet,
directeur de recherche

MAÎTRISE EN VIROLOGIE ET EN IMMUNOLOGIE

Ce programme vise à former des spécialistes ayant une compétence dans deux disciplines connexes. Il répond à une demande croissante de décloisonnement disciplinaire propre à assurer une approche thématique aux problèmes de la santé et de l'environnement. La flexibilité du programme permet de définir, sur une base individuelle, une orientation majeure en virologie ou en immunologie tout en permettant au candidat d'acquérir une solide connaissance théorique et pratique de la discipline complémentaire. Grâce à la formation polyvalente qu'il assure, ce programme prépare les candidats soit à poursuivre leur formation au niveau du doctorat, soit à entrer sur le marché du travail.

Liste des diplômés 2009-2010
Maîtrise en virologie et en immunologie

Caroline Aubé
Yves St-Pierre,
directeur de recherche

François D'Amour
Albert Descoteaux,
directeur de recherche

Louis-Etienne Bastien-Hamel
Veronika von Messling,
directrice de recherche

Philippe Lamarche
Claude Daniel,
directeur de recherche

Syntia Begley
Patrick Labonté,
directeur de recherche

Christine Matte
Albert Descoteaux,
directeur de recherche

Claudia Bélanger
Patrick Labonté,
directeur de recherche

MAÎTRISE EN SCIENCES
EXPÉRIMENTALES DE LA SANTÉ

L'objectif majeur de ce programme d'études est d'initier l'étudiant à la recherche fondamentale en sciences expérimentales de la santé. En favorisant des approches moléculaire ou cellulaire, l'étudiant est amené à réaliser des travaux de recherche permettant d'évaluer les conséquences des toxiques de l'environnement sur la santé humaine. Dans le cadre de son programme, l'étudiant doit acquérir des connaissances de la relation entre les agresseurs et au moins deux systèmes cibles (endocrinien, nerveux, immunitaire, reproducteur, gastro-intestinal, pulmonaire ou cardio-vasculaire).

Liste des diplômés 2009-2010
Maîtrise en sciences expérimentales de la santé

Brigitte Badiwa-Bizowé
Michel Fournier,
directeur de recherche

Jérémie Desrosiers
Cathy Vaillancourt,
directrice de recherche

Bertrand Bouchard
Michel Fournier,
directeur de recherche

Sara Edwards
Daniel Cyr,
directeur de recherche

Anik Cloutier
Charles Ramassamy,
directeur de recherche

Eugène Francœur
Alain Fournier,
directeur de recherche

Patricia Camargo Da Rosa
Marie-Claude Rousseau,
directrice de recherche

Stéphanie Petrillo
Patrick Devine,
directeur de recherche

DOCTORAT
EN VIROLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Ce programme vise à former des chefs de file ayant une formation de base et une ouverture d'esprit propres à solutionner des problèmes pluridisciplinaires. Il répond à une demande croissante de chercheurs capables de s'insérer dans des équipes de recherche mettant à profit des compétences complémentaires pour résoudre des problèmes liés à la santé humaine et animale et à l'environnement ainsi que les biotechnologies qui leur sont associées. La flexibilité du programme permet de définir, sur une base individuelle, une orientation majeure en virologie ou en immunologie tout en permettant au candidat d'acquérir une solide connaissance théorique et pratique de la discipline complémentaire. Grâce à la formation polyvalente qu'il assure, ce programme prépare les candidats à une carrière de pointe dans les milieux universitaire, gouvernemental ou industriel.

Liste des diplômés 2009-2010
Doctorat en virologie et immunologie

François Binet
Denis Girard,
directeur de recherche

Faust Okamba
Maximilien Arella,
directeur de recherche

Michele D'Elia
Jacques Bernier,
directeur de recherche

Nicholas Svitek
Veronika von Messling,
directrice de recherche

Geneviève Dupéré-Minier
Jacques Bernier,
directeur de recherche

Adrien Vinet
Albert Descoteaux,
directeur de recherche

Valérie Lavastre
Denis Girard,
directeur de recherche

DOCTORAT
EN BIOLOGIE

Ce programme vise à former des chercheurs en sciences biologiques, par le développement de connaissances disciplinaires approfondies, ainsi que d'une capacité analytique et d'un esprit de synthèse. Les étudiants apprendront à participer à des équipes pluridisciplinaires orientées vers la solution de problèmes. Leur formation sera complétée par des notions de gestion de personnel et de budgets ainsi que des éléments de pédagogie.

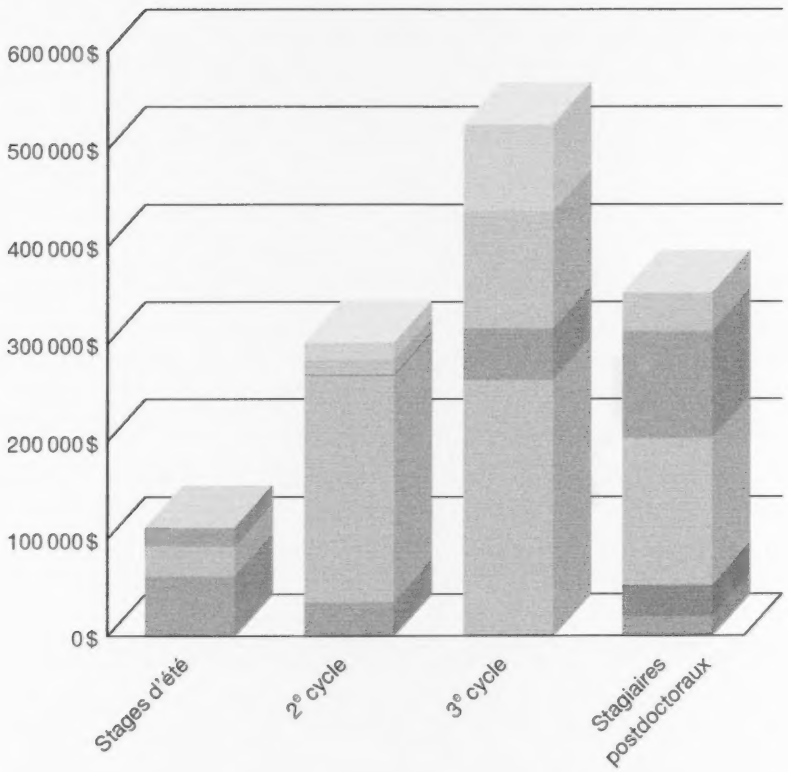
Liste des diplômés 2009-2010
Doctorat en biologie

Steve Bourgault
Alain Fournier,
directeur de recherche

Anne-Pascale Richardson
François Lépine,
directeur de recherche

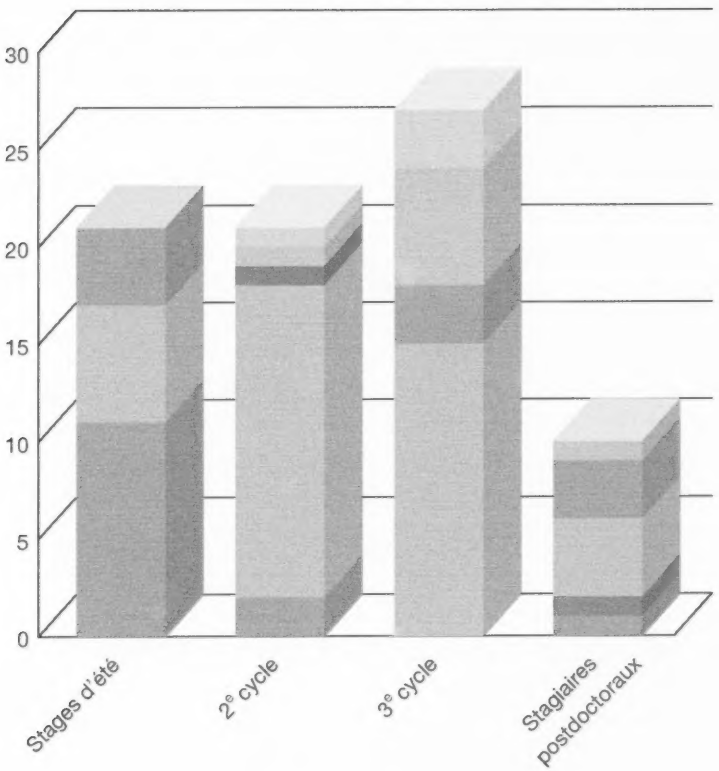
Hélène Frouin
Michel Fournier,
directeur de recherche

Julie Vézina
Michel Sylvestre,
directeur de recherche



RÉPARTITION DES BOURSES EN DOLLAR PAR ORGANISME SUBVENTIONNAIRE

- Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)
- Fonds québécois de recherche sur la nature et les technologies (FQRNT)
- Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ)
- Fonds de Bourses Marguerite-Bourgeoys
- Fondation Armand-Frappier
- Environnement Canada
- Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG)



RÉPARTITION DU NOMBRE DE BOURSES PAR ORGANISME SUBVENTIONNAIRE

- Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)
- Fonds québécois de recherche sur la nature et les technologies (FQRNT)
- Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ)
- Fonds de Bourses Marguerite-Bourgeoys
- Fondation Armand-Frappier
- Environnement Canada
- Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG)

SERVICES TECHNIQUES OFFERTS PAR LE CENTRE INRS–INSTITUT ARMAND-FRAPPIER

ANALYSE PROTÉOMIQUE

Un service d'analyse protéomique dirigé par le Pr François Lépine est offert à la communauté scientifique pour l'identification de protéines isolées de microorganismes ou de tissus d'organismes supérieurs. Ce service est entre autres équipé d'un Q-Trap 2000 de la compagnie Applied Biosystems couplé à une nanopompe d'Agilent pour la chromatographie liquide capillaire pouvant fonctionner en mode d'infusion directe et opérer en mode positif et négatif. Les analyses peuvent être faites à un balayage de masses jusqu'à 1 700 m/z et il est également possible d'effectuer une variété d'expériences de MS/MS comme l'analyse d'ions filles, d'ions parents et de perte de fragments neutres. Il utilise divers modes d'ionisation comme l'« electrospray » et le « nanospray ». Cet appareil est capable de donner des informations sur la masse de peptides tryptiques et sur leur séquence en acides aminés mais également servir à déterminer des modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation, addition de sucres, etc. sur des protéines.

MICROSCOPIE CONFOCALE ET LABORATOIRE DE CYTOMÉRIE

Le laboratoire de cytométrie en flux et microscopie confocale occupe une place importante au sein de la communauté scientifique du Centre INRS–Institut Armand-Frappier, desservant une clientèle provenant d'une vingtaine de laboratoires, avec plus de 65 utilisateurs. Ce service est sous la direction du Pr Albert Descoteaux. Le laboratoire est actuellement doté d'un cytomètre BD FACS Calibur à deux lasers qui permet d'effectuer des analyses de routine (par exemple l'expression de marqueurs de surface, la caractérisation de populations cellulaires). Le système de microscopie confocale BioRad Radiance 2000 est un instrument de pointe permettant l'étude de divers processus biologiques aux niveaux cellulaire et sub-cellulaire (par exemple le « trafficking » intracellulaire, la localisation de molécules d'agents pathogènes, etc.).

SPECTROMÉTRIE DE MASSE

Le service de spectrométrie de masse est également dirigé par le Pr François Lépine. Offert à la communauté scientifique, il est dédié à l'identification de molécules organiques, l'analyse de produits naturels, la quantification de métabolites de produits pharmaceutiques, l'analyse de polluants à l'état de traces, la détermination du poids moléculaire de protéines, le séquençage de peptides, etc. Le service est entre autres équipé d'un triple quadrupole Quattro II de Micromass équipé d'interfaces de chromatographie gazeuse et liquide. Il peut opérer en mode positif et négatif et peut procéder à un balayage de masses jusqu'à 4 000 m/z. Il peut effectuer une variété d'expériences de MS/MS comme l'analyse d'ions filles, d'ions parents et de perte de fragments neutres. Il utilise divers modes d'ionisation comme l'impact électronique (EI), l'ionisation chimique (CI), l'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI), l'« electrospray » et le « nanospray ». Il possède une interface pour la chromatographie gazeuse avec un chromatographe en phase gazeuse HP 6890. Il possède également une interface pour chromatographie liquide avec un HPLC HP 1100 équipé d'un injecteur automatique et d'un détecteur UV. Il possède également les logiciels pour l'analyse de peptides et de protéines.

CONSULTATION EN BIOSTATISTIQUE

Sous la responsabilité de la Pre Marie-Élise Parent, le service de consultation en biostatistique fournit aux membres de la communauté scientifique le soutien nécessaire à l'application des méthodes statistiques. Les services offerts par madame Marie Désy, biostatisticienne, incluent la planification d'études pour fins d'analyses, le calcul de taille d'échantillon, le choix de l'approche appropriée pour l'entrée et l'analyse des données, l'exécution des analyses statistiques, la présentation et l'interprétation des résultats.

LABORATOIRE D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Sous la responsabilité du Pr Claude Daniel, ce laboratoire assure, au sein d'un réseau de trois laboratoires appelé Québec-Transplant, le service de typage immunologique des tissus, en vue d'établir la compatibilité entre donneurs et patients en attente d'une greffe d'organe. Ce service est disponible 24 heures sur 24. Les tests sont effectués pour les greffes de rein, de cœur, de cornée, de poumon et de pancréas.

PLATEFORME ROBOTIQUE DE CRIBLAGE À HAUT DÉBIT

Sous la direction du Pr Claude Dupont, le service de plateforme robotique de criblage à haut débit est mis à la disposition de la communauté scientifique. Cette plateforme de criblage est composée d'un « repiqueur » de colonie qui permet de traiter de 10000 à 25000 clones par jours, d'un robot de type « liquid handler » intégré avec divers appareils permettant le stockage robotique thermorégulé des échantillons, la lecture de codes barres assurant un système de suivi de chaque échantillon, la lecture de fluorescence, absorbance et luminescence. Un volet génomique est aussi accessible par l'intermédiaire d'une imprimante à puce qui permet de réaliser des puces à ADN ou d'autres composés (protéines, sucres…) à la demande. Le traitement et l'analyse sont effectués grâce à une station d'hybridation et de lavage automatisée ainsi que d'un lecteur de lame équipé de deux lasers.

MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

Ce service est dirigé par le Pr Peter Tijssen et il offre des services de microscopie électronique à transmission à toute la communauté scientifique. Ce service est ainsi en mesure d'identifier des virus et bactéries (Gram positif ou négatif) de toutes provenances, autant dans des échantillons cliniques que des cultures cellulaires. Le service de microscopie électronique se spécialise également dans le contrôle de qualité de fractions virales, de quantification de virus à l'aide de sphères de latex à concentration connue par coloration négative, de l'étude de la cinétique et la morphogenèse virale, de la recherche de rétrovirus dans des cellules infectées et enfin de la morphologie cellulaire.

INRS

Université d'avant-garde

WWW.IAF.INRS.CA